

М. СУРИКОВ и И. ГОЛЕНДА



ГОРМОНЫ И РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

М. П. СУР

ГО

Р

ОБМ

ИЗДАТЕЛЬС

М. П. СУРИКОВ и И. Л. ГОЛЕНДА

ГОРМОНЫ
И
РЕГУЛЯЦИЯ
ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

ИЗДАТЕЛЬСТВО «БЕЛАРУСЬ» МИНСК 1970

616B7
С 90

УДК 612.018 : 612.015.3

Суриков М. П., Голенда И. Л.

Гормоны и регуляция обмена веществ. Минск, «Беларусь», 1970.
144 с. с илл. 2000 экз. 62 к.

Книга посвящена современному состоянию биохимии гормонов и гормональной регуляции обмена веществ — вопросам, интенсивно разрабатываемым в последние годы и имеющим важное значение для понимания физиологических и патологических процессов в организме.

В ней содержатся основные сведения о химии, метаболизме гормонов и их влиянии на обмен веществ. В первой части книги представлен материал о стероидных гормонах — кортикостероидах, андрогенах, эстрогенах, прогестероне. Во второй — изложены данные о гормонах, производных аминокислоты тирозина — тиреоидных гормонах и катехоламинах. Третья часть посвящена гормонам белковой природы: инсулину, глюкагону, паратгормону, тропным гормонам и гормонам задней доли гипофиза. В последней, четвертой части рассматриваются механизмы саморегуляции обмена веществ в организме: общие данные о механизме влияния гормонов на обмен веществ, взаимодействие гормонов друг с другом, с гипоталамусом, ретикулярной формацией и корой головного мозга. Авторы сделали попытку увязать между собой имеющиеся данные о течении и взаимосвязи отдельных звеньев обмена веществ в целостном организме. При этом для определения роли и места гормонов в жизненном процессе были привлечены кибернетические понятия о саморегулирующихся системах.

Рисунков — 10, схем — 2, таблиц — 1, библиография — 547 названий.

Монография рассчитана на эндокринологов, биохимиков и практических врачей.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Часть I. Стероидные гормоны	5
Глава 1. Кортикостероиды	5
Глава 2. Андрогены	21
Глава 3. Эстрогены	26
Глава 4. Прогестерон	33
Часть II. Гормоны, производные тирозина	36
Глава 1. Тиреоидные гормоны	36
Глава 2. Катехоламины	51
Часть III. Гормоны белковой природы	64
Глава 1. Инсулин	64
Глава 2. Глюкагон	75
Глава 3. Паратгормон	77
Глава 4. Гормоны аденогипофиза	81
Адренокортикотропный гормон (АКТГ)	82
Гонадотропные гормоны (ГТГ)	88
Тиреотропный гормон (ТТГ)	91
Соматотропный гормон (СТГ)	94
Глава 5. Меланоцитстимулирующий гормон (МСГ), интермедин	98
Глава 6. Гормоны нейрогипофиза	99
Часть IV. Саморегуляция обмена веществ в организме	104
Глава 1. Общие данные о механизме влияния гормонов на обмен веществ	104
Глава 2. Организм как кибернетическая система. Роль ретикулярной формации, гипоталамической области и эндокринной системы в саморегуляции обмена веществ в организме	109
Глава 3. Взаимосвязь действия гормонов	122
Литература	130

Михаил Петрович Суриков, Игорь Леонидович Голенда

Гормоны и регуляция обмена веществ

Издательство «Беларусь». Минск, Ленинский проспект, 79.

Редактор Г. Шершень. Художник П. Лысенко. Художественный редактор В. Безмен. Технический редактор Г. Федорук. Корректор Л. Жукова.

Сдано в набор 16/XII 1969 г. Подп. к печати 25/V 1970 г. Тираж 2000 экз.
Формат 84×108¹/₃₂. Бумага тип. № 2. Усл. печ. л. 7,56. Уч.-изд. л. 7,8. Зак. 627.

Цена 62 коп.

Типография издательства ЦК КП Белоруссии. Минск, Ленинский проспект, 79.

ВВЕДЕНИЕ

Без включения гормонов в процессы метаболизма нельзя себе представить регуляцию обмена веществ центральной нервной системой. Гормоны являются как бы посредниками между нервными окончаниями и митохондриями, рибосомами, белковыми молекулами ферментов. В ответ на воздействия внешней и внутренней среды нервная система стимулирует эндокринные железы. В результате выделения гормонов действие нервного импульса удлиняется.

Гормоны не обуславливают появление новых биохимических реакций в тканях, а только «пускают», усиливают или замедляют обычно протекающие в организме. Таким образом, они влияют на все стороны обмена веществ. Эффект их действия зависит от исходного содержания веществ в крови, органах и тканях. Повышенное количество веществ гормоны снижают, а пониженное — повышают. В одних случаях они замедляют биохимические процессы, в других — ускоряют. Следовательно, влияние гормонов носит адаптивный характер.

В большинстве случаев механизм действия гормонов заключается во влиянии их на активность ферментов. Изменение направленности их действия зависит от обратимости многих ферментативных реакций.

Гормоны оказывают:

прямое влияние на весь обмен веществ или на его отдельные стороны (так действуют тиреоидные гормоны, инсулин, паратгормон, кортикостероиды);

непрямое влияние на обмен веществ, на состояние организма в целом или на некоторые его функции в результате стимуляции других эндокринных желез (это

тропные гормоны гипофиза: АКТГ, гонадотропины, тиреотропин);

а также морфогенетическое действие, которое вызывает глубокие изменения в обмене веществ всего организма или его органов (соматотропный гормон, тиреоидные и половые гормоны действуют на рост и формирование всего организма, эстрогены влияют на рост матки и молочных желез, а андрогены обуславливают появление мужских вторичных половых признаков).

Различные стороны обмена веществ регулируются несколькими группами гормонов: на превращения белковых веществ влияют соматотропный гормон, глюкокортикостероиды, андрогены; углеводный и жировой обмены регулируются инсулином, адреналином, гормонами коры надпочечников; для водного обмена имеет значение действие вазопрессина, минералокортикостероидов, инсулина, тироксина; минеральный обмен зависит от соматотропного гормона, паратгормона, альдостерона и др. Поэтому должно рассматриваться не только действие каждого гормона, но и совместное их влияние на организм.

Исходя из этого, в данной книге вначале сообщается о строении отдельных гормонов и об их влиянии на обмен веществ, а затем они рассматриваются с точки зрения саморегуляции обмена веществ. Создается впечатление, что многие гормоны играют роль аллостерических эффекторов, влияющих на синтез ферментов и на их активность.

Обычно гормоны группируют по их принадлежности к железам внутренней секреции. Нередко их делят по химическому строению на:

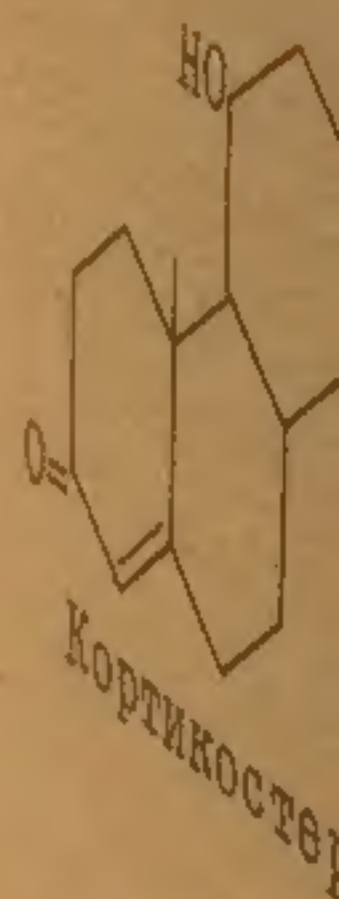
стероидные гормоны (гормоны надпочечников и половых желез);

гормоны, производные тирозина (к ним относятся гормоны щитовидной железы и гормоны мозгового слоя надпочечников);

гормоны белковой природы (это гормоны гипофиза, инсулярного аппарата поджелудочной железы и гормоны паращитовидных желез).

Такое деление гормонов принято и нами.

К корти
костерон,
рон, дезоко
рон и 19-о
наковое ст
положении
По хара
тикостерои
Наибол
ются корти
рон) и кор



К минера
кортикостер

Часть I

СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

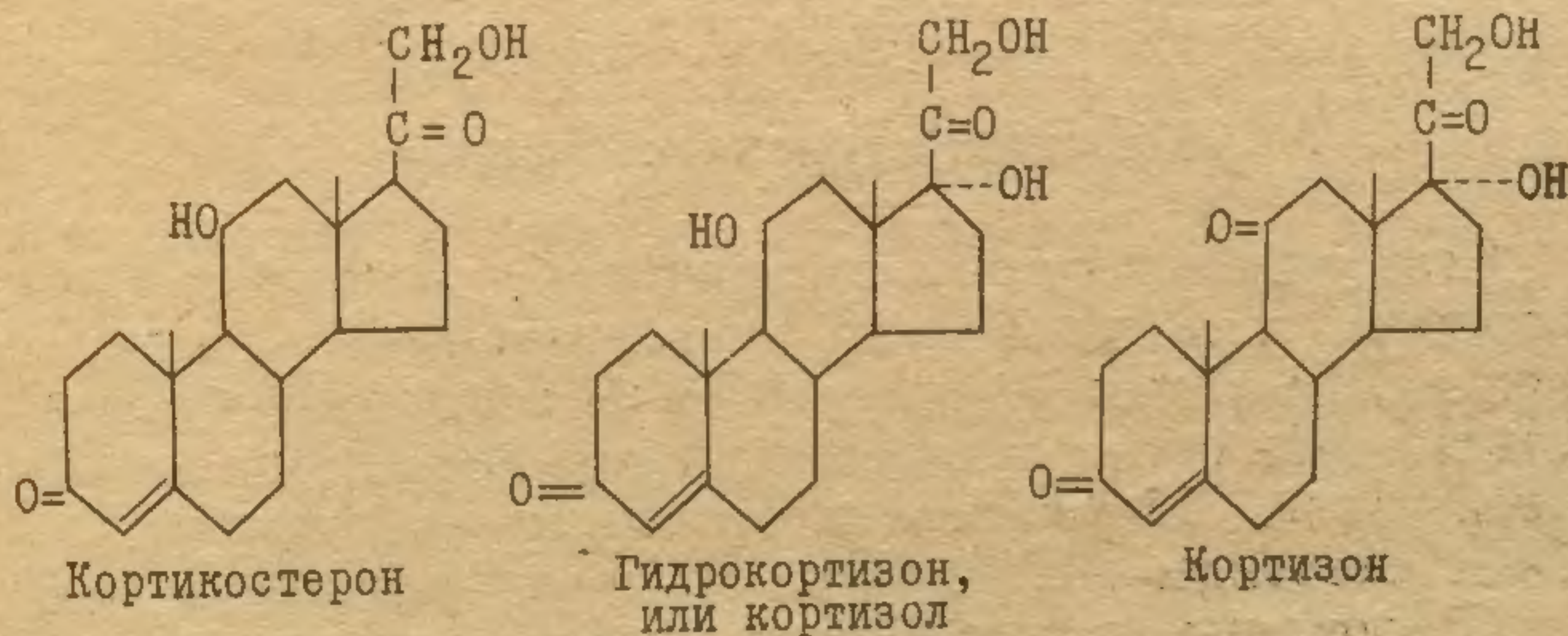
ГЛАВА I

КОРТИКОСТЕРОИДЫ

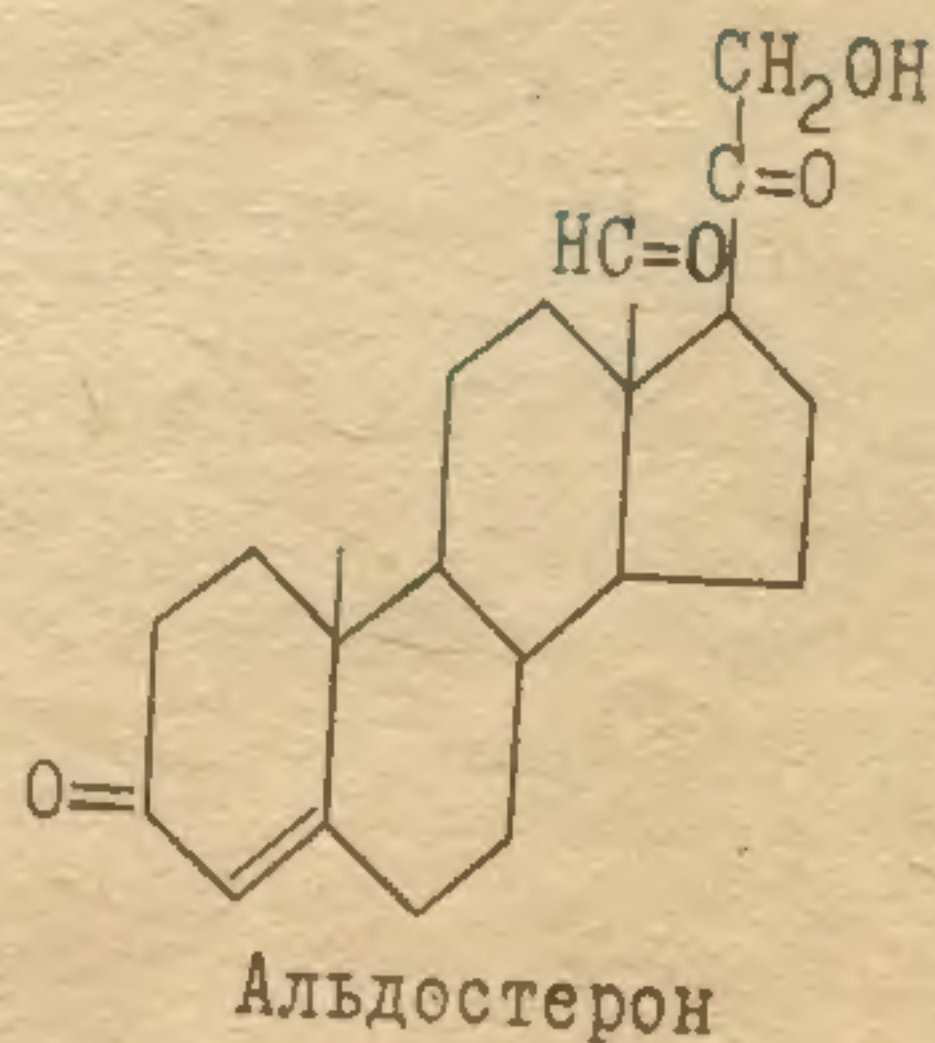
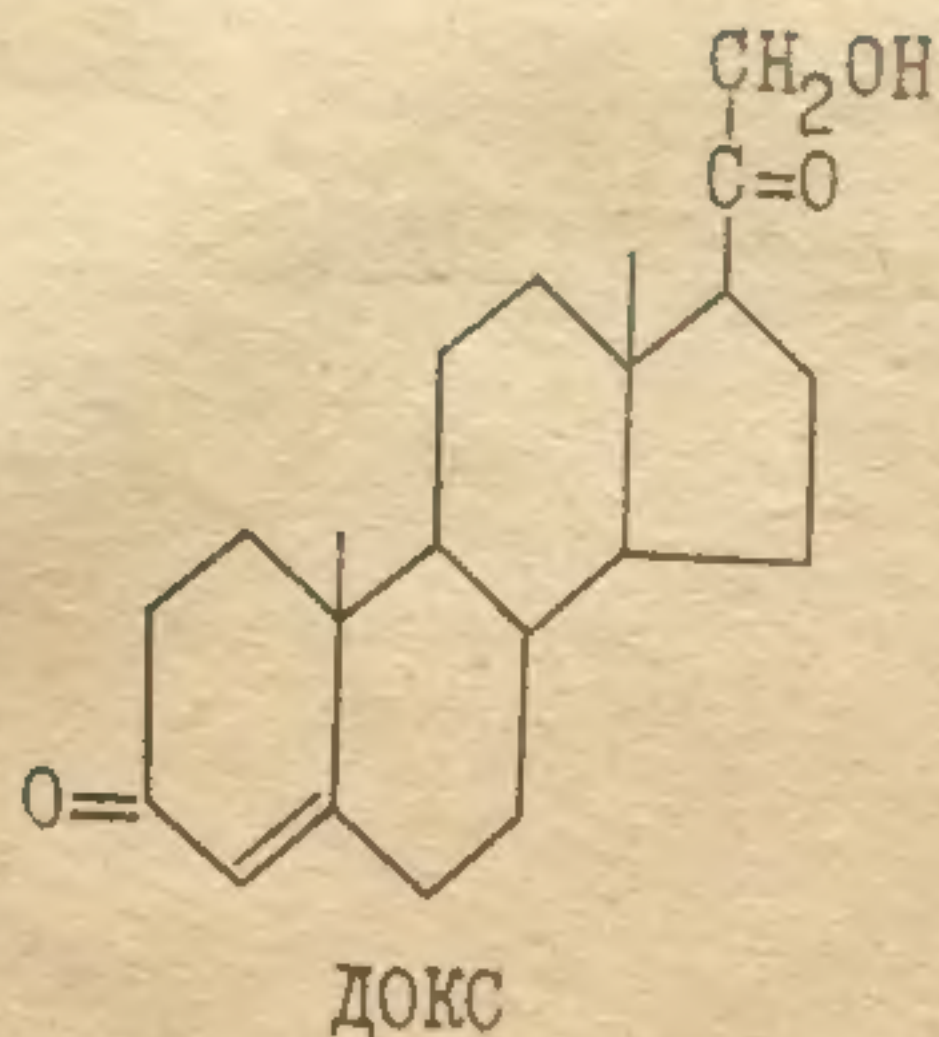
К кортикостероидам относятся: гидрокортизон, кортикостерон, кортизон, 11-дегидрокортикостерон, альдостерон, дезоксикортикостерон, 17-окси-11-дезоксикортикостерон и 19-оксикортикостерон (186). Все они имеют одинаковое строение кольца А, карбонильную группу в положении C_{20} и гидроксильную группу в C_{21} .

По характеру действия они разделяются на глюкокортикостероиды и минералокортикостероиды.

Наиболее активными глюкокортикостероидами являются кортикостерон, гидрокортизон (17-оксикортикостерон) и кортизон (11-дегидро-17-оксикортикостерон).



К минералокортикостероидам относятся 11-дезокси-кортикостерон (ДОКС) и альдостерон.



Предполагают, что истинными гормонами коры надпочечников являются кортикостерон, гидрокортизон и альдостерон, а остальные кортикостероиды — лишь промежуточные продукты синтеза или распада истинных гормонов. Из 8 физиологически активных кортикостероидов только эти 3 гормона постоянно выделяются надпочечниками в кровь (185).

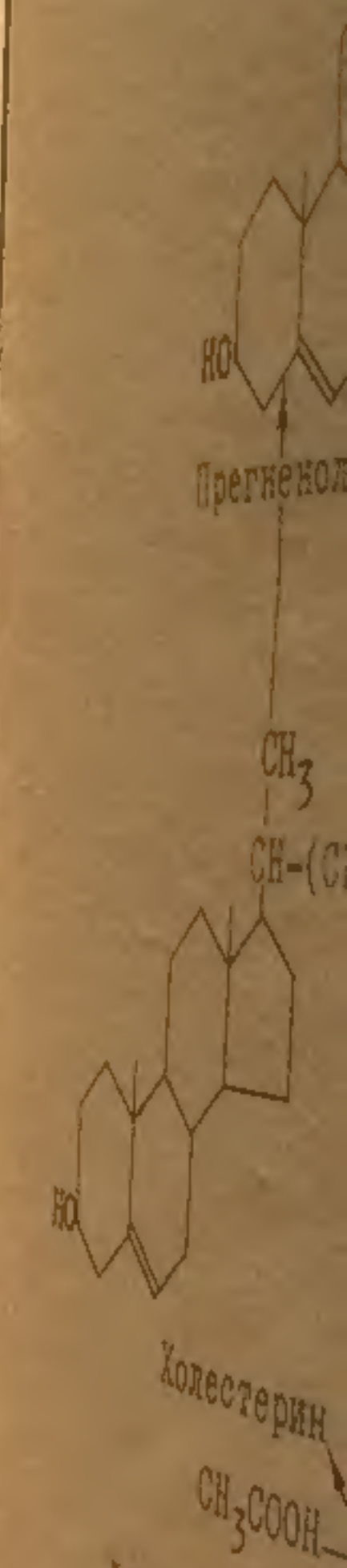
В организме человека синтезируется 4,9—27,9 мг гидрокортизона в сутки, его концентрация в крови равна 16 мкг%. За сутки образуется 0,84—4,0 мг кортикостерона. На кортикостерон и гидрокортизон приходится 66—80% всех выделяемых в кровь кортикостероидов. Альдостерона даже в коре надпочечников очень мало: из 500 кг коркового слоя надпочечников было выделено всего 25 мг гормона (14). По данным Е. Ross (131), секреция альдостерона в сутки — в пределах 0,5—13 мкг; по Н. А. Юдаеву (185), — 0,15—0,4 мг. Таким образом, больше всего синтезируется гидрокортизона.

Биосинтез кортикостероидов

Стероидные гормоны синтезируются в надпочечниках и половых железах, а также в плаценте. В коре надпочечников образуются кортикостероиды и половые гормоны. Альдостерон обнаруживается главным образом в клубочковой зоне, 17-оксикортикостероиды — в пучковой, а 17-кетостероиды — в сетчатой зоне надпочечников (443).

Стероидные гормоны могут возникать из уксусной кислоты, минуя стадию синтеза холестерина (186), или в результате превращений холестерина (326). Известно также, что кортикостероиды могут возникать из андроген-

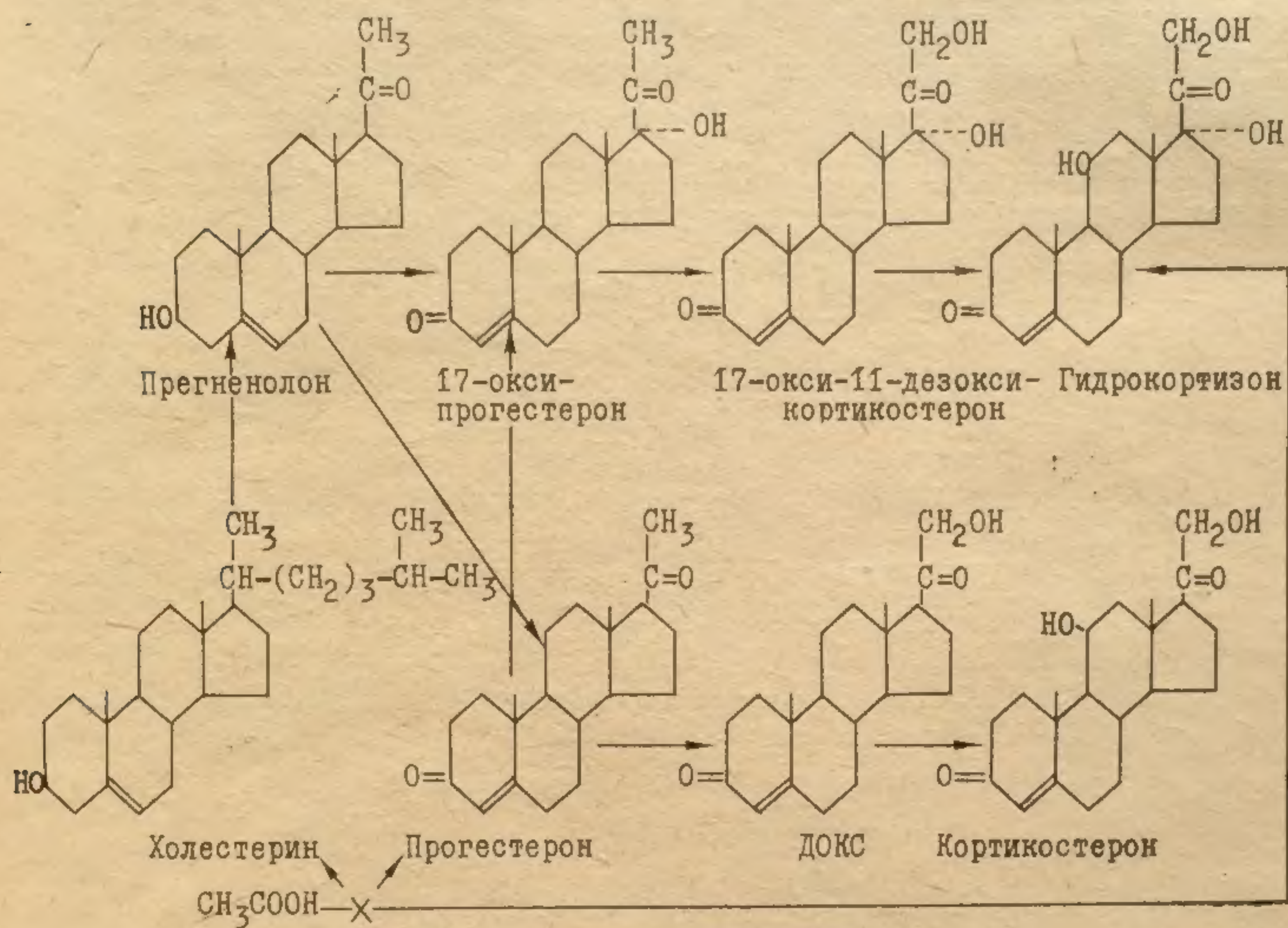
нов. В это
ды С₂₁ по
(186).
Во вре
и холесте
костерон
прогестеро



На этой сх
при образовани
ся 17-оксипрог
ДОКС. Эти ре
ми — гидрокси
Фермент, об
явление прегне
кофакторами я
4-С¹⁴-холестерин
в присутствии и
зующей НАДФ
щеплению боков
НАДФ·Н₂ (319)
кортизона проис

нов. В этом случае стероиды C_{19} превращаются в стероиды C_{21} после конденсации с двууглеродным соединением (186).

Во время биосинтеза кортикостероидов из ацетил-КоА и холестерина образуется прогестерон, а затем — кортикостерон и гидрокортизон. В надпочечниках холестерин и прогестерон превращаются в кортикостероиды так (326):



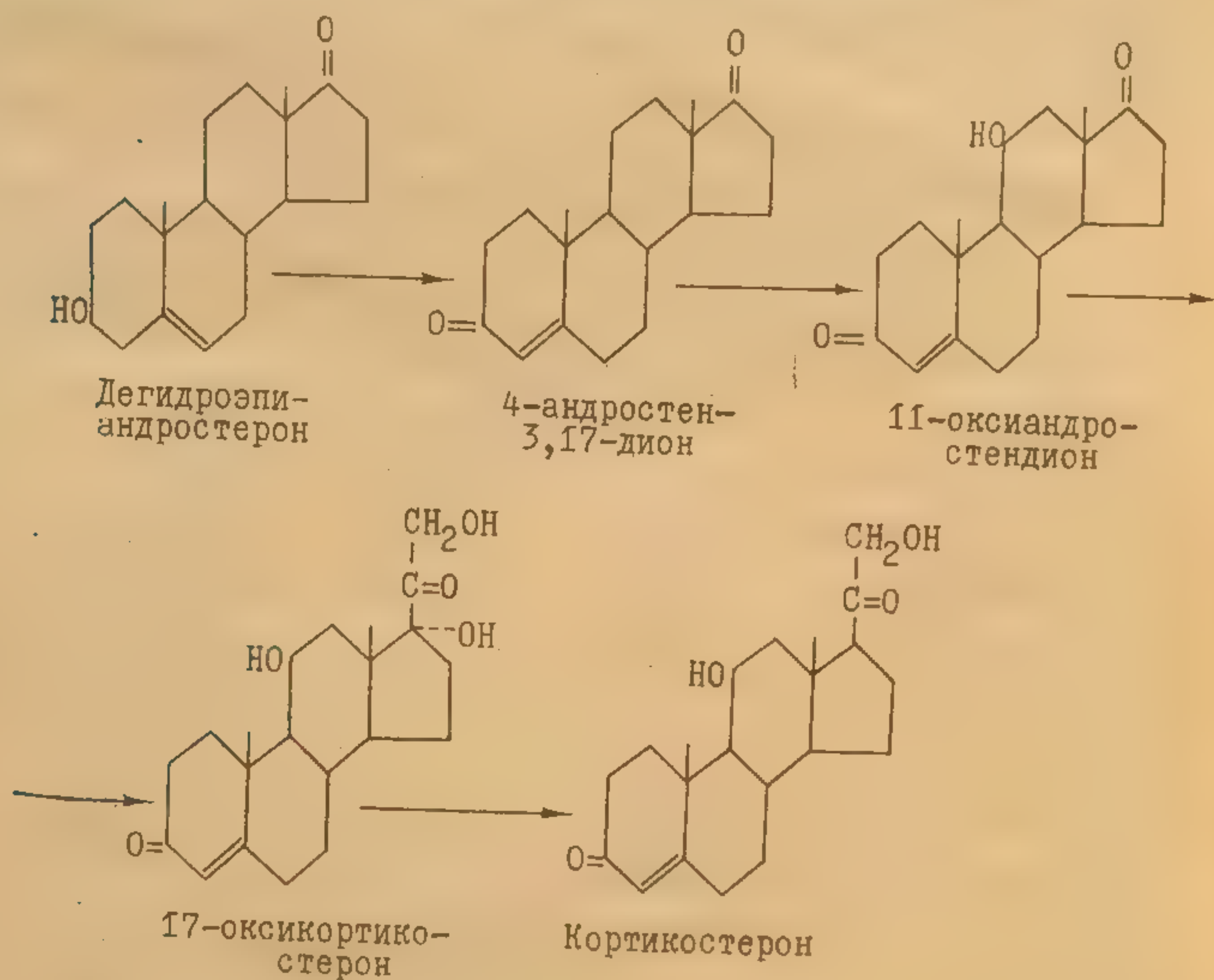
На этой схеме видно, что промежуточным продуктом при образовании гидрокортизона из прогестерона является 17-оксипрогестерон, а при синтезе кортикостерона — ДОКС. Эти реакции осуществляются двумя ферментами — гидроксилазами C_{21} и C_{17} (187).

Фермент, обеспечивающий десмолиз холестерина и появление прегненолона, содержится в митохондриях. Его кофакторами являются АТФ и НАДФ. При инкубации 4- C_{14} -холестерина с митохондриями коры надпочечников в присутствии ионов магния, кислорода и системы, образующей НАДФ $\cdot H_2$, синтезируется C^{14} -прогестерон. Отщеплению боковой цепи холестерина предшествует гидроксилирование в C_{20} и C_{22} . Для этого также требуется НАДФ $\cdot H_2$ (319). 2, 4, 6 и 20-й углеродные атомы гидрокортизона происходят из карбоксильных групп, а 1, 3, 5,

7, 21-й — из метильных групп 1-С¹⁴-ацетата, то есть так же, как в холестерине (236).

Биосинтез кортикостероидов из андрогенов и эстрогенов доказан опытами со срезами надпочечников, к которым добавлялись половые гормоны. Срезы надпочечников морских свинок синтезируют гидрокортизон из 4-андростен-3, 17-диона, андростерона и эстрона и кортизон — из адреностерона (186).

В надпочечниках человека из ацетил-КоА образуется дегидроэпиандростерон, затем из него возникает 4-андростен-13, 17-дион, превращающийся в 11-оксиандростендион, который является непосредственным предшественником 17-оксикортикостерона и кортикостерона:



Биосинтез альдостерона, по-видимому, происходит так (530): ацетат → холестерин → прегненолон → прогестерон → ДОКС → кортикостерон → альдостерон.

Чтобы осуществился синтез кортикостероидов, кроме КоА необходимо присутствие биотина и аскорбиновой ки-

слоты. Наиболее высокая концентрация биотина определяется во внутренней пучковой зоне надпочечников крыс (282).

Регуляция биосинтеза кортикостероидов

Секреция 17-оксикортикостероидов надпочечниками увеличивается при действии на организм различных раздражителей (457).

Кора больших полушарий мозга угнетает подкорку, которая способствует усилению секреции глюкокортикостероидов. АКТГ увеличивает биосинтез глюкокортикостероидов из холестерина, а на их синтез из уксусной кислоты он не влияет (185).

Интенсивность секреции альдостерона зависит от содержания калия в плазме и от объема экстрацеллюлярной жидкости. Вследствие усиленного выделения воды и натрия из организма и задержки в тканях калия повышается продукция альдостерона (390).

Эпифизу и почкам также приписывают стимуляцию надпочечников к секреции альдостерона. Если у собаки удалить эпифиз, то секреция альдостерона у нее резко снижается, восстанавливаясь только через неделю. Из экстракта эпифиза выделено жирорастворимое вещество, которое усиливает секрецию альдостерона у гипофизэктомированных собак. Однако при удалении эпифиза или при введении экстракта эпифиза здоровым собакам не было найдено каких-либо изменений в обмене калия, натрия, а также в секреции альдостерона (277).

После введения ренина у животных гипертрофируется клубочковая зона надпочечников и повышается секреция альдостерона. В результате внутривенной инъекции ангиотензина также быстро увеличивается содержание альдостерона в крови (417). Известно, что секреция альдостерона снижается при недостаточном выделении вазопрессина и повышается — при его введении.

Обмен кортикостероидов

Кортикостероиды выделяются в кровь в свободном виде, а затем быстро подвергаются различным превращениям (см. рис. 1). В крови они связываются с белками плазмы, главным образом с α -глобулинами (503). Это соединение носит название транскортин. Если вводить

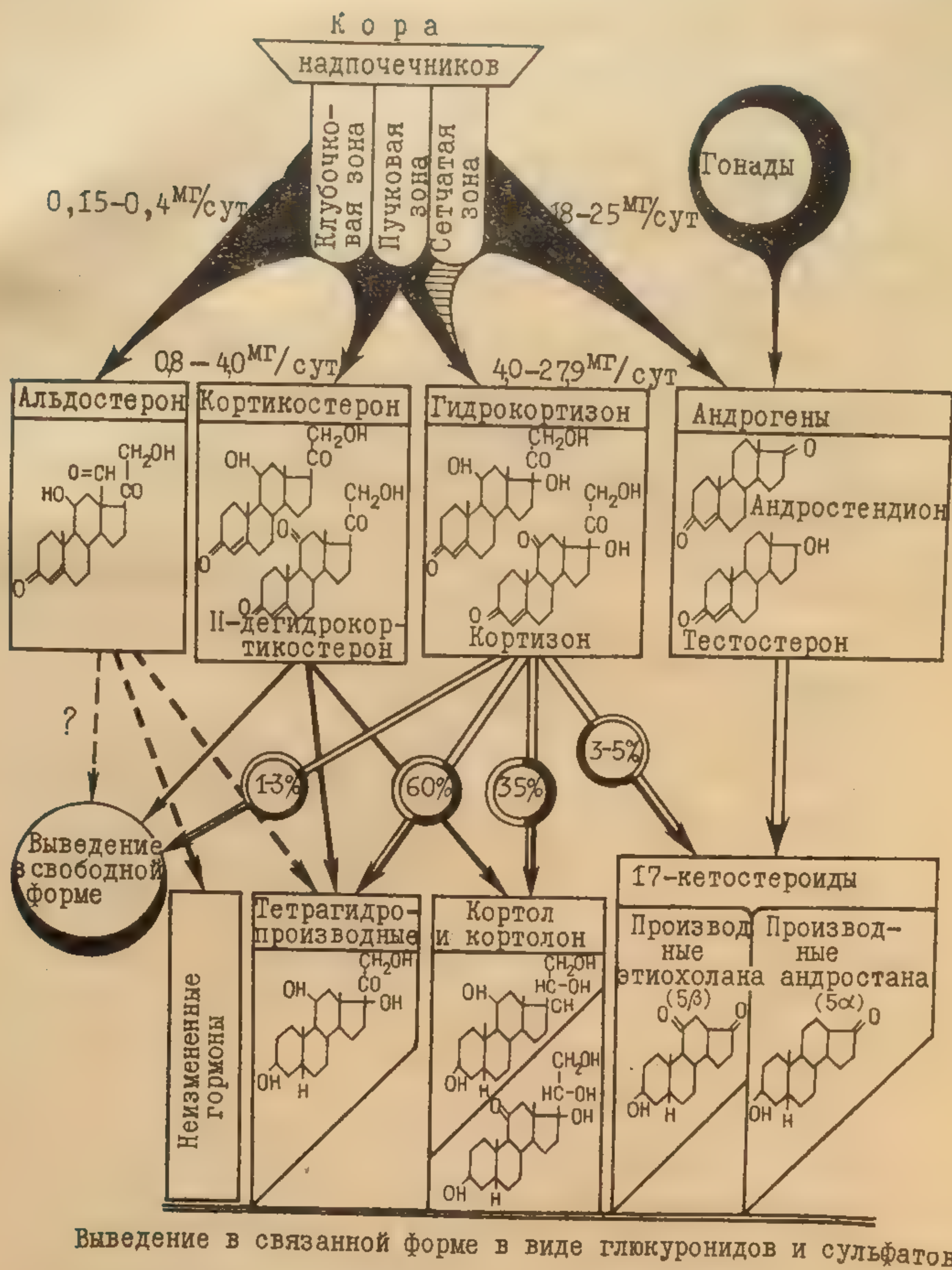


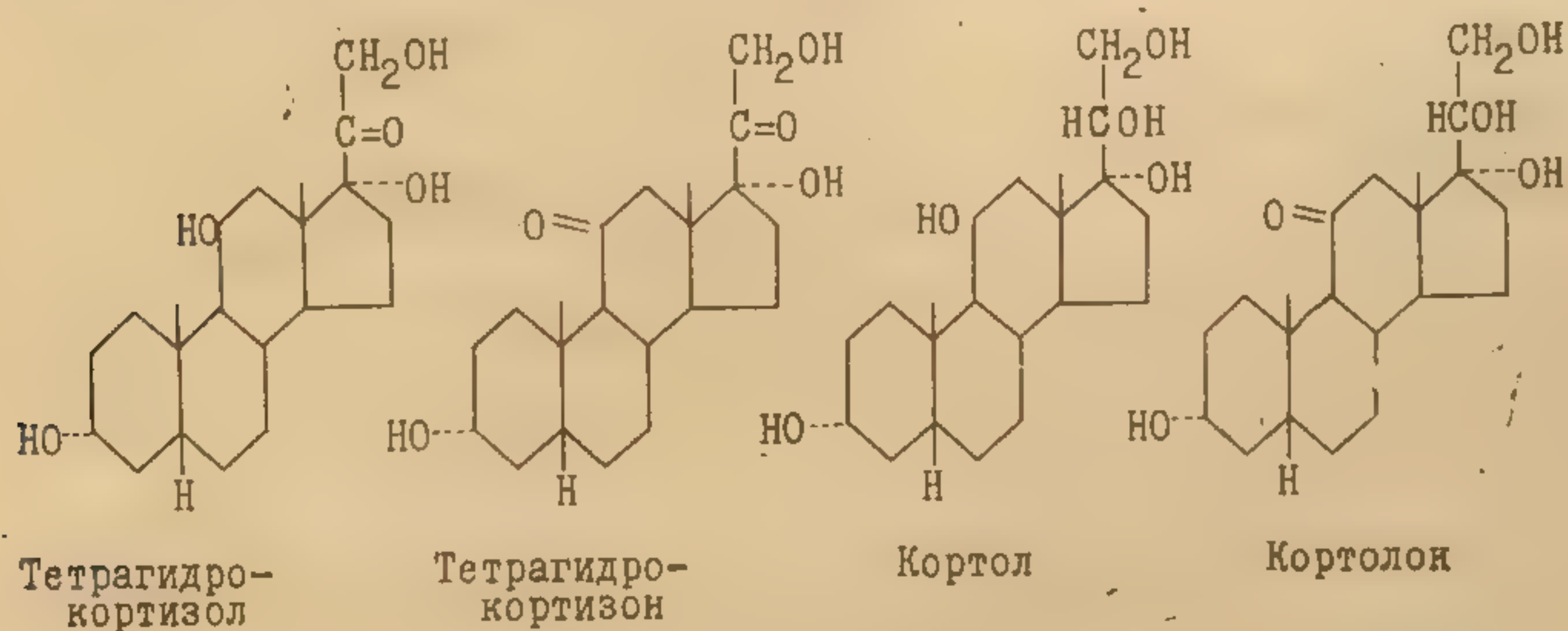
Рис. 1. Основные пути обмена и выведения стероидных гормонов у человека (по В. В. Меньшикову и А. Л. Мясникову).

здоровым людям эстрогены по 0,2—0,5 мг в течение нескольких дней, у них в 4-5 раз повышается концентрация кортикостероидов в крови. При этом благодаря образованию транскортина явлений гиперкортицизма не возникает (487).

90—95% гидрокортизона связано с белками плазмы. По мере его связывания падает биологическая активность, уменьшается трансформация и транспортабельность гормона. Это ведет к перераспределению гидрокортизона в организме, к изменению перехода его из крови в межклеточные пространства и клетки, к уменьшению экскреции гормона и его метаболитов (57).

Так как связь кортикостероидов с белками непрочная, то они могут освобождаться и становиться активными. Они проходят в клетки через мембрану в форме фосфорных эфиров и здесь освобождаются (259).

В печени образуются конъюгированные кортикостероиды, которые представляют собой сернокислые эфиры или глюкурониды гормонов. Кроме того, кортикостероиды инактивируются путем восстановления и превращения в тетрагидросоединения. В них восстанавливается боковая цепь, тогда тетрагидросоединения превращаются в кортол и кортолон (185). Кортикостероиды инактивируются не только в печени, но и в крови (200).



Альдостерон также инактивируется, превращаясь в тетрагидросоединение (430), которое выделяется с мочой (14). При сердечной декомпенсации нарушается инактивация альдостерона в печени, в результате может возникнуть вторичный гиперальдостеронизм (131). 17-окси-11-дезоксикортикостерон может превращаться в 17-кетостероиды: этиохоланолон и андростерон (185).

Кортикостероиды инактивируются в течение 1,5 часа. За 48 часов около 90% связанного гидрокортизона выделяется с мочой и 4—5% — с калом, а свободного — всего 1—3%. За это же время из организма удаляется с мочой 75% кортизона и 20—25% — с калом (104).

В норме в крови содержится 13,3 мкг% свободных кортикостероидов, связанных — 33,3 мкг%. В суточном количестве мочи свободных 17-оксикортикостероидов находится: у мужчин — 0,19 мг, у женщин — 0,17 мг, а связанных — соответственно 2,81 и 1,92 мг (449).

Действие кортикостероидов на обмен веществ

Кортикостероиды повышают устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям внешней среды. Под их влиянием в крови уменьшается количество эозинофилов. Эта реакция организма является одним из показателей усиления функции коры надпочечников. В результате длительного применения кортикостероидов атрофируется соединительная ткань.

Многообразие действий кортикостероидов зависит от их влияния на различные стороны обмена веществ.

Действие глюкокортикостероидов

Глюкокортикостероиды оказывают влияние на белковый, углеводный и жировой обмены. Они способствуют превращению белков в углеводы. В крови под действием глюкокортикостероидов повышается количество аминокислот (341). В мышцах содержание свободных аминокислот увеличивается, а в печени и в почках — уменьшается (186). Это обусловлено тем, что в мышцах активность деаминаз и синтез белков уменьшаются, а в печени и почках — увеличиваются (242). Глюкокортикостероиды уменьшают вес мышц и зубной железы и увеличивают вес печени, кишечника, а также количество белков плазмы (186). Гликогеногенезу, происходящему благодаря глюкокортикостероидам, способствует не только распад белков, но и замедление их синтеза. Аминокислоты, не использованные для синтеза белков, идут на синтез углеводов (511).

У животных после адреналэктомии и у человека при аддисоновой болезни возникает гиподинамия. Она является следствием глубоких изменений белкового обмена (104).

В результате расстройства белкового обмена наступают вторичные нарушения активности ферментов. Непосредственной причиной гиподинамии является расстройство углеводного обмена и фосфорилирования, а затем

и нарушения минерального обмена, которые выражаются уменьшением содержания калия в мышцах (517).

При избытке кортикостероидов в организме приостанавливаются процессы утилизации глюкозы и синтеза белка, устанавливается отрицательный азотистый баланс, в тканях задерживаются соли натрия, но уменьшается количество солей калия, кальция и фосфора, наступает декальцинация костей и увеличивается отложение жиров (104). Как следствие усиления интенсивности нуклеинового обмена в моче повышается количество мочевой кислоты.

Влияние глюкокортикостероидов на обмен углеводов проявляется увеличением содержания гликогена в печени и отчасти в мышцах и возникновением гипергликемии. Гидрокортизон и кортизон являются синергистами соматотропного гормона и антагонистами инсулина. Поэтому они обладают диабетогенным действием. У животных, находящихся на рационе, который состоит из большого количества жиров и углеводов, при длительном введении больших доз кортизона и гидрокортизона появляется гипергликемия, глюкозурия и кетонурия (89).

Глюкокортикостероиды способствуют усилению всасывания углеводов кишечником и уменьшению потребления их мышцами. У крыс и собак после удаления коры надпочечников понижается всасывание глюкозы кишечником (102) и повышается потребление глюкозы мышцами (328).

Уменьшение количества глюкокортикостероидов в крови сопровождается также понижением способности организма при отравлении флоридзином выводить сахар с мочой, повышением чувствительности к инсулину, нарушением транспортировки жира из тканей в печень, изменением пигментного обмена (141) и повышением содержания лимонной кислоты в сыворотке крови. После введения адреналэктомизированным собакам ДОКС или кортизона у них количество лимонной кислоты в крови нормализуется.

Установлено также, что глюкокортикостероиды влияют на обмен гликопротеидов. После введения кортизона у больных ревматизмом количество сиаловых кислот снижается до нормы (127). Под воздействием глюкокортикостероидов увеличивается количество липидов в крови. После инъекции больших доз кортизона и гидрокорти-

зона в организме возникает кетонурия, снижается дыхательный коэффициент, повышается холестеринемия, липемия и увеличивается количество фосфолипидов, нейтральных жиров и α -липопротеидов в крови (491), при этом содержание β -липопротеидов снижается (60). В обычных дозах кортизон и гидрокортизон нормализуют содержание липидов в крови. При аддисоновой болезни они устраняют гиполипемию.

Кортикостероиды влияют и на всасывание жиров кишечником. У крыс после удаления надпочечников всасывание жиров понижается (517). В результате одновременного применения физиологических доз кортизона и ДОКС нормализуется нарушенное при аддисоновой болезни всасывание жиров (186).

По Н. А. Юдаеву (185), биологическая активность глюкокортикостероидов убывает в следующем порядке: гидрокортизон, кортизон, кортикостерон.

Гидрокортизон является основным глюкокортикостероидом в крови человека, 25 мг его устраняют явления недостаточности надпочечников. Введения повышенных доз кортизона наряду с положительным действием могут вызвать задержку натрия и воды в тканях, развитие отеков, а также потерю кальция и фосфора и угнетение функции надпочечников (348). При повторных инъекциях кортизона крысам у них в мозговой ткани уменьшалось количество глютамина и увеличивалось содержание аммиака. Вследствие этого повышалась возбудимость животных.

Действие минералокортикостероидов

Наиболее активным минералокортикостероидом является альдостерон, который в 100 раз активнее ДОКС. Он поддерживает определенное содержание электролитов в крови, действуя на дистальный отдел нефрона, слизистую оболочку толстого кишечника, изменяя секрецию слюнных и потовых желез. В регуляции водно-солевого обмена альдостерон является синергистом вазопрессина.

Основные свойства альдостерона — регуляция реабсорбции почечными канальцами натрия и активной секреции калия. У крыс, которым введен альдостерон, вода перемещается во внеклеточное пространство, а в тканях накапливается натрий и уменьшается количество калия

(295), причем натрий задерживается гораздо сильнее, чем выводится калий. Однако в коже и сухожилиях (так называемых депо натрия) содержание натрия уменьшается (366). После адреналэктомии у крыс повышается количество калия, воды, внутриклеточной жидкости, а также общего и внутриклеточного натрия. С введением альдостерона водно-солевой обмен в организме животных нормализуется.

При аддисоновой болезни альдостерон повышает в плазме содержание натрия и хлора и способствует выделению калия с мочой. Избыточные количества альдостерона вызывают настолько резкую задержку натрия и такое интенсивное выделение калия, что у больного развиваются отеки и возникает гипертония (104).

Кроме того, альдостерон влияет на обмен магния и кальция. При введении крысам альдостерона у них увеличивалось выделение магния с мочой и калом (322). Более заметный эффект от действия альдостерона был отмечен у адреналэктомизированных крыс, у которых в мышцах уменьшалось количество магния и увеличивалось содержание кальция, а в крови содержание магния увеличивалось пропорционально увеличению количества калия (393).

Помимо действия на обмен электролитов, альдостерон влияет на отложение гликогена в печени, но в три раза слабее, чем кортизон (476). Подобно глюкокортикоидам, он оказывает влияние и на обмен азота. Вследствие адреналэктомии у крыс в срезах коркового слоя почек снижается потребление кислорода и уменьшается скорость образования аммиака, но после введения альдостерона скорость образования аммиака увеличивается (246).

При избыточной секреции альдостерона, вследствие развития опухолей надпочечников, возникают признаки первичного альдостеронизма: гипертония, гипокалиемия, гипернатриемия, судороги и параличи мышц. Повышенная (в 50% случаев) секреция альдостерона при эссенциальной гипертонии и при поражениях почек ведет к повышению содержания в организме воды, натрия и уменьшению содержания калия. В результате возникают отеки сосудистых стенок, они утолщаются, а просвет сосудов суживается (110).

ДОКС также способствует выведению из организма

калия и фосфора с мочой и задержке в тканях натрия, хлора и воды. Если при введении ДОКС больному не ограничить прием хлористого натрия, то у него могут развиться отеки и повысится кровяное давление (104). ДОКС влияет на функцию почечных канальцев и на проницаемость клеток, способствуя выходу калия и натрия в межклеточное пространство (517). Кроме того, он влияет на слюно- и потоотделение.

Как и альдостерон и ДОКС, регулирующее действие на минеральный обмен оказывает кортизон, большие дозы которого задерживают в тканях натрий и воду и усиливают выделение калия. В связи с этим с помощью кортизона можно устранить обезвоживание организма, прекратить потерю натрия и гиперпротеинемию, которые развиваются при недостаточности надпочечников (104). Кроме того, кортизон уменьшает интенсивность обмена кальция в костях, а также всасывание кальция кишечником, и ускоряет экскрецию его с мочой и калом. Как следствие этого появляется отрицательный баланс кальция и развиваются тяжелые деструктивные изменения костей, особенно после длительного введения кортизона (412).

Механизм действия кортикостероидов

Кортикостероиды в крови находятся недолго, но эффект от их действия длительно сохраняется. Этот факт свидетельствует о том, что в обмене веществ кортикостероиды играют пусковую роль, оказывая влияние на активность ферментов и на нуклеиновый обмен. Кроме того, они изменяют проницаемость мембран и блокируют перенос электронов в дыхательной цепи. Для этого необходимо присутствие КоА и витамина С.

Гидрокортизон и кортикостерон повышают активность дегидрогеназ глицерин-альдегидфосфата и 6-фосфоглюконовой кислоты, триптофаноксидазы и трансаминаз глутамат-щавелевоуксусной и глутамат-пировиноградной кислот в печени адреналэктомированных крыс. Одновременно, как вторичное явление, активируются дегидрогеназы малата, глицерофосфата и альдолазы (457). В печени кроликов эти гормоны активируют фосфоэнолкарбоксикиназу. Кортизон у крыс активирует сукциндегидрогеназу в клубочках и эпителии извитых канальцев почек (123).

После удаления обоих надпочечников у собак уменьшается ферментовыделительная функция кишечника: снижается количество энтерокиназы, щелочной фосфатазы, сахаразы и амилазы (377).

У адреналэктомированных крыс снижается активность аргиназы и пролиноксидазы, а также глицинамидиназы и гуанидинацетаттрансметилазы, приводя к уменьшению количества гликоциаминина в печени, креатинина — в мышцах (348) и снижению активности холинэстеразы, каталазы и трансаминаз в печени. После инъекции гидрокортизона содержание гликогенсинтетазы у них повышается почти вдвое (331), а с помощью глюкокортикостероидов нормализуется активность аргиназы и пролиноксидазы (185). Кортикостероиды восстанавливают активность дезаминазы аденозина в почках и амилазы — в моче (219). С введением гидрокортизонацетата повышается активность лактатдегидрогеназы в печени и в мышцах.

Кортикостероиды способны активировать АТФ-азу (279). Активность сукциндегидрогеназы и ДНК-азы в гомогенатах зубной железы и лимфатических узлах крыс определяется главным образом в митохондриях. После введения гидрокортизона повышается активность обоих ферментов, причем сукциндегидрогеназа активируется в связанном с митохондриями виде, а повышение активности ДНК-азы зависит от ее выхода из митохондрий (248). Если у мышей снижена активность сукциндегидрогеназы, кортизон ее повышает, а также способствует увеличению содержания АТФ в мышцах (115). Кортикостероиды активируют тирозин- α -кетоглутарат трансаминазу (353) и восстанавливают активность глюкозо-6-фосфатазы у адреналэктомированных животных (186). У крыс в печени нет триптофаноксидазы, она появляется здесь, когда в пищу животным добавляется триптофан, однако после удаления надпочечников при нагрузке триптофаном она не образуется. Если же одновременно с триптофаном животным вводить кортикостероиды, то они индуцируют синтез триптофаноксидазы (358).

Кортикостероиды снижают активность многих ферментов. Если у крыс удалить надпочечники, то концентрация НАД в печени увеличивается в результате синтеза из добавляемых предшественников — никотинамида, триптофана или никотиновой кислоты. Если же инъектировать кортизон, то количество НАД не увеличивается и, как

установила Т. Н. Протасова (125), в печени повышается дезаминазная активность.

Кортикостероиды также снижают активность цитрогеназы, которая способствует образованию лимонной кислоты путем конденсации КоА со щавелевоуксусной кислотой. Возможно, поэтому повышается содержание КоА в тканях (141).

Повышение концентрации сахара в крови и количества гликогена в печени и в мышцах после введения глюкокортикостероидов — не только следствие усиления гликогеногенеза, но и торможения гликолиза в результате понижения активности глюкокиназы и активации глюкозо-6-фосфатазы (202). Глюкокортикостероиды не влияют на активность глюкокиназы *in vitro*, а в мышечном экстракте они ее угнетают. Степень торможения активности глюкокиназы пропорциональна содержанию кортизона в β -липопротеидной фракции, поэтому было сделано предположение, что активность глюкокиназы тормозится комплексом кортикостероидов с β -липопротеидами. Однако глюкокортикостероиды тормозят действие глюкокиназы, когда ее активность повышена, если же активность глюкокиназы понижена, то они ее даже активируют (260).

В механизме действия кортикостероидов на активность ферментов большое место отводится изменению интенсивности нуклеинового обмена. При введении кроликам кортизона у них отношение фосфора РНК к фосфору ДНК в печени почти на 100% увеличивается, при этом возрастает и количество белка. При добавлении кортизона к тканевой культуре сердца куриного эмбриона в ней увеличивается не только отношение РНК к ДНК, но и количество ДНК (90).

При введении адреналэктомизированным крысам кортизона повышается включение C^{14} -глицина в аденин и в РНК селезенки, зубной железы и печени и включение оротовой кислоты в РНК печени, а также C^{14} -глицина — в белки печени (341).

Гидрокортизон ускоряет включение оротовой кислоты в рибосомную и ядерную РНК (437).

Глюкокортикостероиды повышают в тканях содержание РНК и белков, усиливая матричную активность ДНК (391). Они дерепрессируют отдельные участки ДНК, ингибируя репрессор, который возникает на гене-регуляторе. Предполагается, что глюкокортикостероиды могут в

разных частях генома одновременно вызывать индукцию и репрессию (354), поэтому они избирательно индуцируют синтез некоторых ферментов, повышая или понижая синтез i-РНК (353).

Гидрокортизон поглощается ядрами печеночных клеток крыс. Здесь он в 2—3 раза ускоряет синтез i-РНК (265) и даже *in vitro* в изолированных ядрах активирует i-РНК, приводя к увеличению синтеза белков (474).

Ускорение кортикостероидами индуктивного синтеза триптофанооксидазы, аминоксидазы и тирозинглутамат-трансаминазы в клетках печени выражается в активации ДНК и усилении синтеза i-РНК (368). Кортикостероиды способствуют синтезу ферментов и тем, что, повышая распад белков, увеличивают концентрацию аминокислот, из которых строятся ферменты (457).

Торможение кортикостероидами синтеза ферментов также осуществляется при участии нуклеиновых кислот. L. Ferguson и I. Wool (282) установили, что после адреналэктомии в тканях изолированной диафрагмы крыс ускоряется включение C^{14} в нуклеиновые кислоты и увеличивается их концентрация. Кортизон и гидрокортизон уменьшают относительный вес зубной железы и содержание в ней ДНК, общего фосфора и нуклеиновых кислот (264). Торможение гидрокортизоном синтеза белков наступает вследствие подавления синтеза ДНК (117). В скелетных мышцах гидрокортизон задерживает включение аденина в нуклеиновые кислоты (386). После введения ДОКС замедляется синтез ДНК в клетках эпидермиса и в эпителиальных клетках желудка (374). Альдостерон также влияет на синтез ферментов. Он ускоряет включение меченых нуклеотидов в РНК и синтез белков (598).

Гормоны коры надпочечников увеличивают количество АТФ в мозгу крыс (445).

Несомненно, что кортикостероиды изменяют проницаемость клеточных мембран. Если крысам вводить кортизон, то у них наблюдается ослабление процессов переноса аминокислот внутрь клеток и включения их в белки. Это является одной из причин понижения синтеза белков.

По-видимому, основная функция альдостерона — изменение проницаемости клеточных мембран для ионов натрия, калия и воды, а также временное разобщение процессов окислительного фосфорилирования (146).

Во время НАД·Н₂-цитохром-с-редуктазной реакции

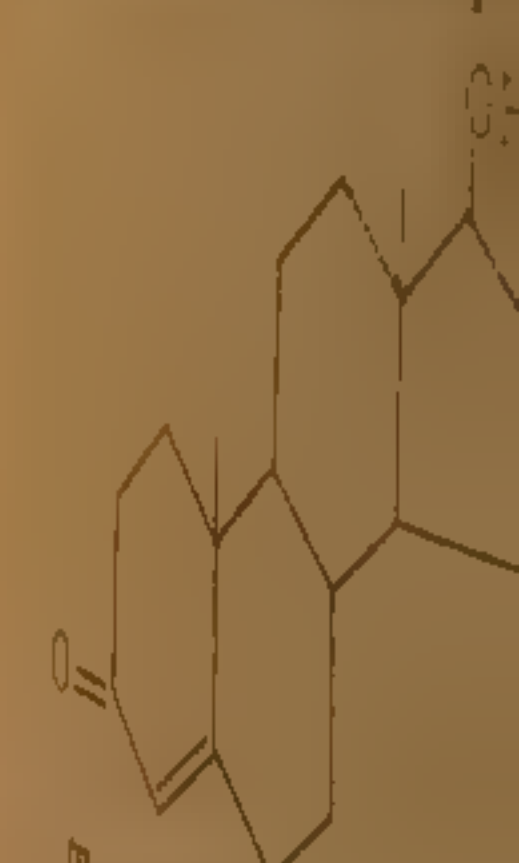
кортикостероиды могут прерывать поток электронов, по-видимому, между флавопротеином и коэнзимом-Q или цитохромом *b*. Альдостерон, добавленный к микросомам почек крыс, вызывает снижение активности НАД·Н₂-оксидазы и цитохромоксидазы (281). Однако в присутствии глюкозы альдостерон усиливает выведение натрия из клетки, так как способствует выделению энергии (275). Предполагают, что альдостерон усиливает окисление α -кетоглутаровой кислоты (283). Кортизон и ДОКС также сильно угнетают систему оксидазы НАД·Н₂ и сукциноксидазы (491). Однако после введения животным ДОКС в их внутренних органах и в крови вследствие уменьшения выделения никотиновой кислоты и N-метилникотинамида (64) повышалось содержание НАД, НАД·Н₂ и общей никотиновой кислоты.

Для проявления действия глюкокортикостероидов и минералокортикостероидов необходимо присутствие КоА. По содержанию КоА кора надпочечников стоит на втором месте после печени. В 1 г свежей ткани коры надпочечников крыс содержится 91 единица КоА, кроликов — 65 (349). При авитаминозе пантотеновой кислоты образование кортикостероидов снижается (231). С его развитием наступают морфологические и функциональные изменения коры надпочечников. В ней начинают исчезать липиды, появляются геморрагии и некротизируются ткани. Одновременно нарушается синтез кортикостероидов и уменьшается их количество в крови (29).

Угнетение синтеза кортикостероидов при авитаминозе пантотеновой кислоты объясняется нарушением образования КоА. Падение активности кортикостероидов при низком содержании КоА в тканях обусловлено тем, что «точкой соприкосновения» КоА и кортикостероидов являются реакции ацилирования.

После внутривенного введения пантотената кальция у человека повышается секреция 17-окисокортикостероидов (423).

В свежей ткани надпочечников содержится 120—150 мг% витамина С. При усилении функции надпочечников его количество уменьшается. Увеличение кортикостерона под влиянием АКТГ соответствует степени уменьшения витамина С в надпочечниках. При авитаминозе С функция надпочечников нарушается и образование кортикостероидов уменьшается.

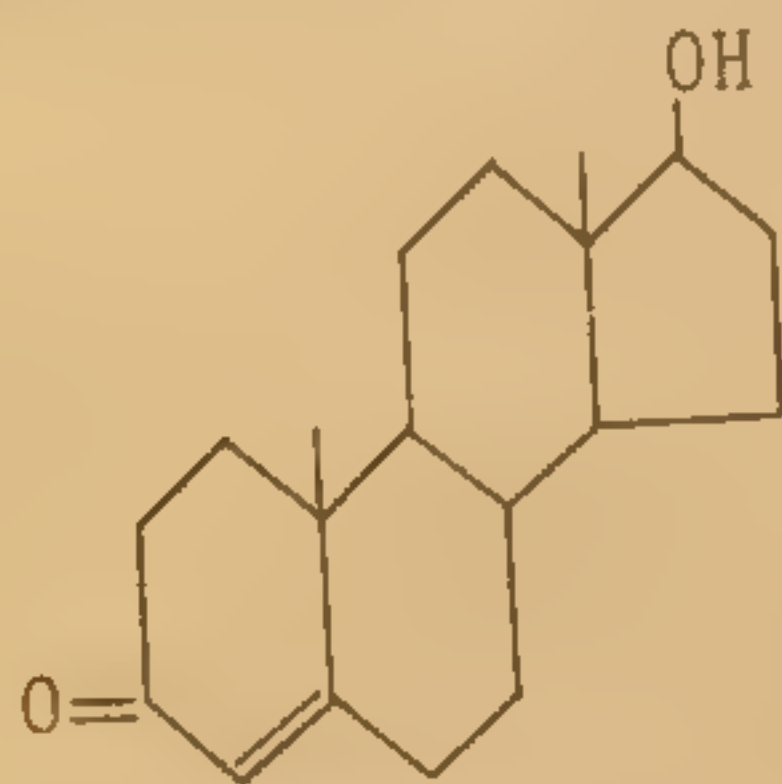


С одной стороны, витамин С сберегает кортикостероиды в организме и усиливает их действие. В печени в присутствии витамина С медленнее разрушается боковая цепь кортизона, замедляется его превращение в 17-кетостероиды и он дольше циркулирует в крови. После инъекции человеку кортизона с витамином С у него более резко падает количество эозинофилов и лимфоцитов, чем после введения одного кортизона. Некоторые исследователи предполагают, что активной формой кортикостероидов является их комплекс с аскорбиновой кислотой (421).

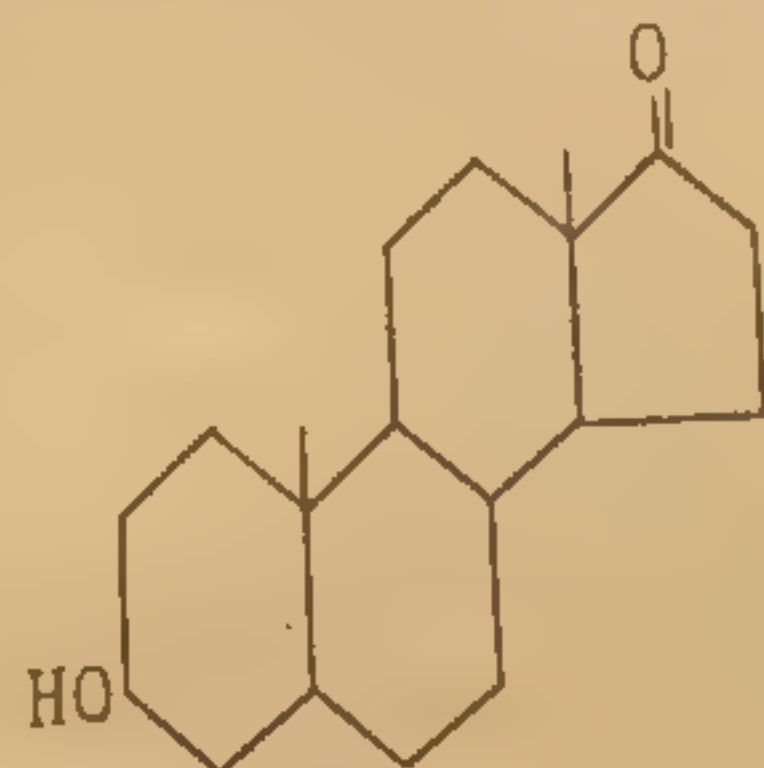
С другой стороны, кортикостероиды способствуют сохранению в организме витамина С. У больных, получающих кортизон, повышается концентрация витамина С в крови и уменьшается его выделение с мочой. При этом усиливается восстановление дегидроаскорбиновой кислоты водородными атомами глутатиона. Инъекциями кортизона у животных задерживается развитие авитаминоза С.

ГЛАВА 2 АНДРОГЕНЫ

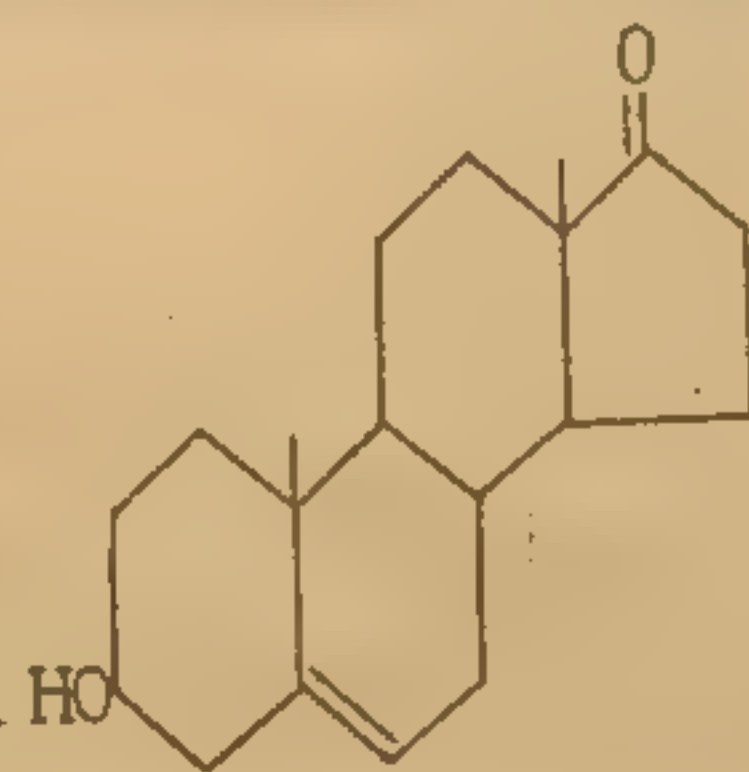
Андрогенами являются тестостерон, андростерон и дегидроандростерон, которые вырабатываются в семенниках, а также адреностерон, андростендион и 11 β -оксиандростендион, образующиеся в коре надпочечников (186)



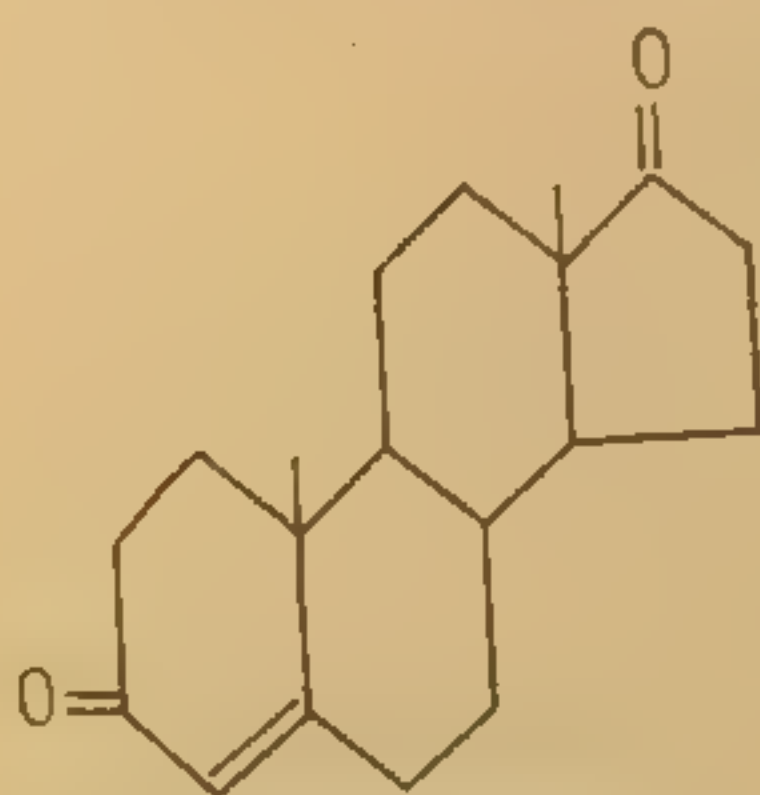
Тестостерон



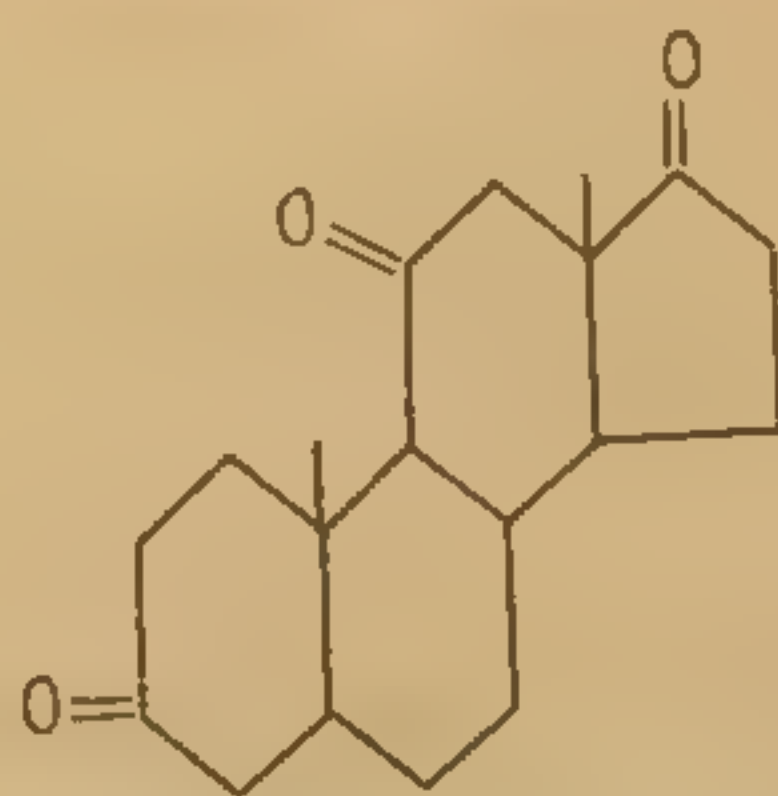
Андростерон



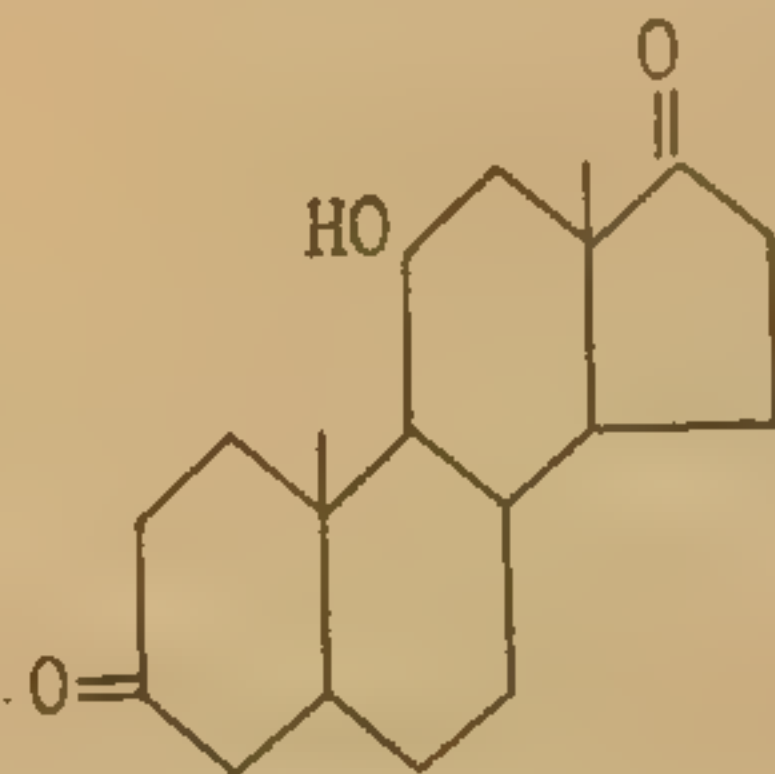
Дегидроандростерон



Андростендион



Адреностерон

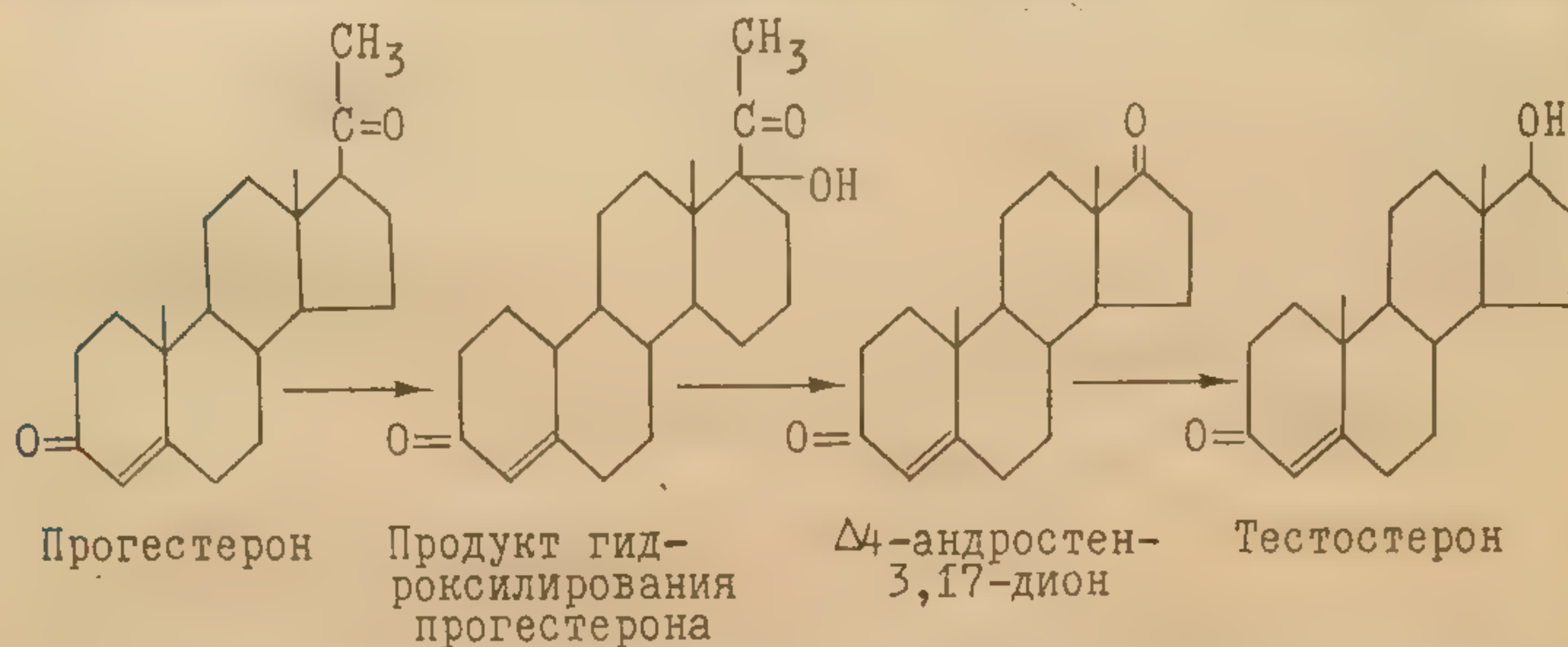


11 β -оксиандростендион

Тестостерон является наиболее активным из всех андрогенов. 17 мкг тестостерона соответствуют активности 100 мкг андростерона и 200 мкг дегидроандростерона (104).

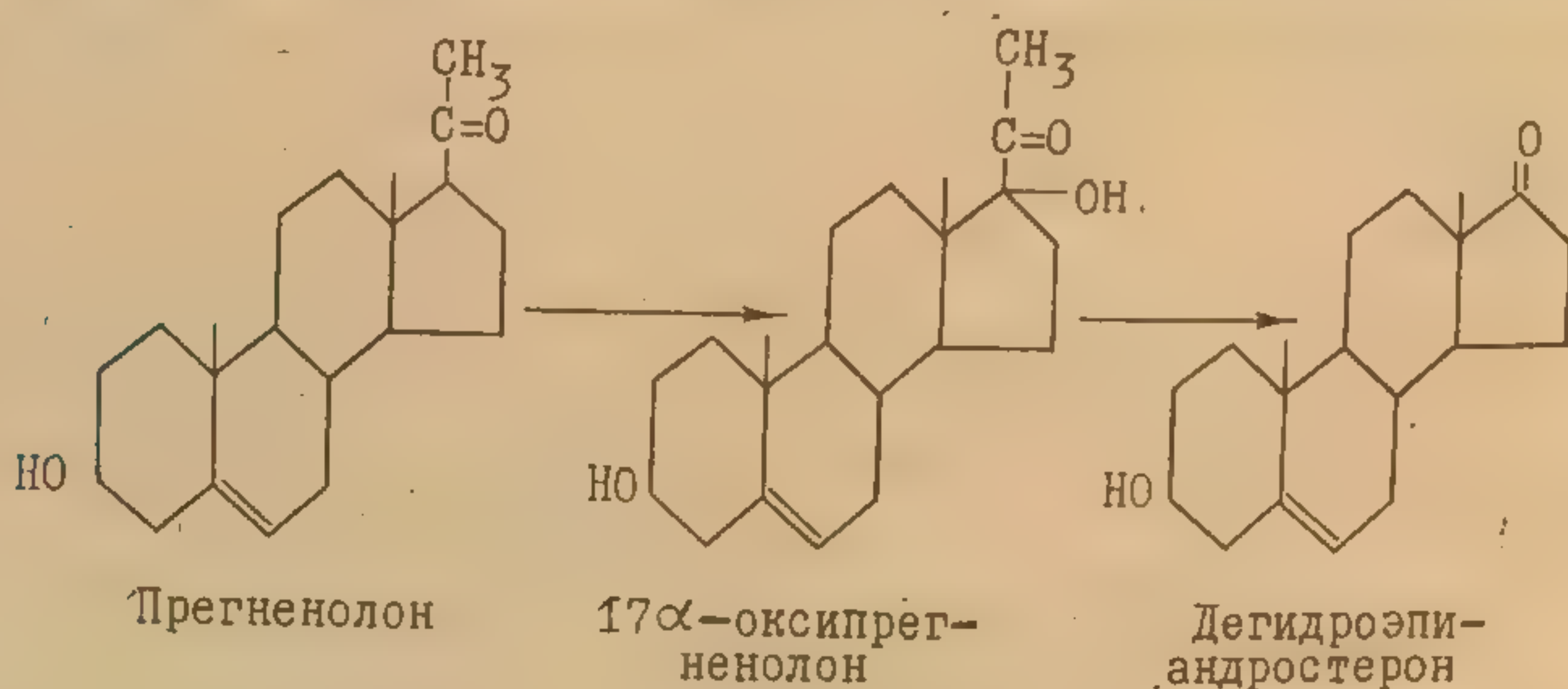
Синтез и обмен андрогенов

Как утверждает Р. Dorfman (54), возможны пять способов биосинтеза андрогенов. Биосинтез из прогестерона происходит через реакцию 17 α -гидроксилирования прогестерона, десмолитическую реакцию с образованием



Δ^4 -андростен-3, 17-диона и последующим восстановлением его кетогруппы C_{17} или без предварительного создания Δ^4 -андростен-3, 17-диона (в последнем случае прогестерон сначала переходит в тестостеронацетат, а затем — в тестостерон).

Тестостерон синтезируется так: сначала при участии 17 α -гидроксилазы и системы, отщепляющей боковую цепь, из прегненолона образуется 17 α -оксипрегненолон, который затем превращается в дегидроэпиандростерон.



В нем гидроксильная группа окисляется дегидрогеназой окистероидов до кетогруппы. После этого изомеразой стероидов осуществляется внутримолекулярный перенос водорода с C_4 на C_6 , и двойная связь перемещается из $\Delta 5$ в $\Delta 4$. Возникший при этом $\Delta 4$ -андростен-3, 17-дион преобразуется в тестостерон.

Дегидроэпиандростерон прямо синтезируется из холестерина, без образования C_{21} предшественников, через промежуточный продукт — 17α , 20α -диоксихолестерин.

При синтезе андрогенов из уксусной кислоты, выпадает стадия образования прогестерона. Образование андрогенов из уксусной кислоты и холестерина в надпочечниках усиливается АКТГ. Кроме того, андрогены возникают как продукты обмена кортикостероидов.

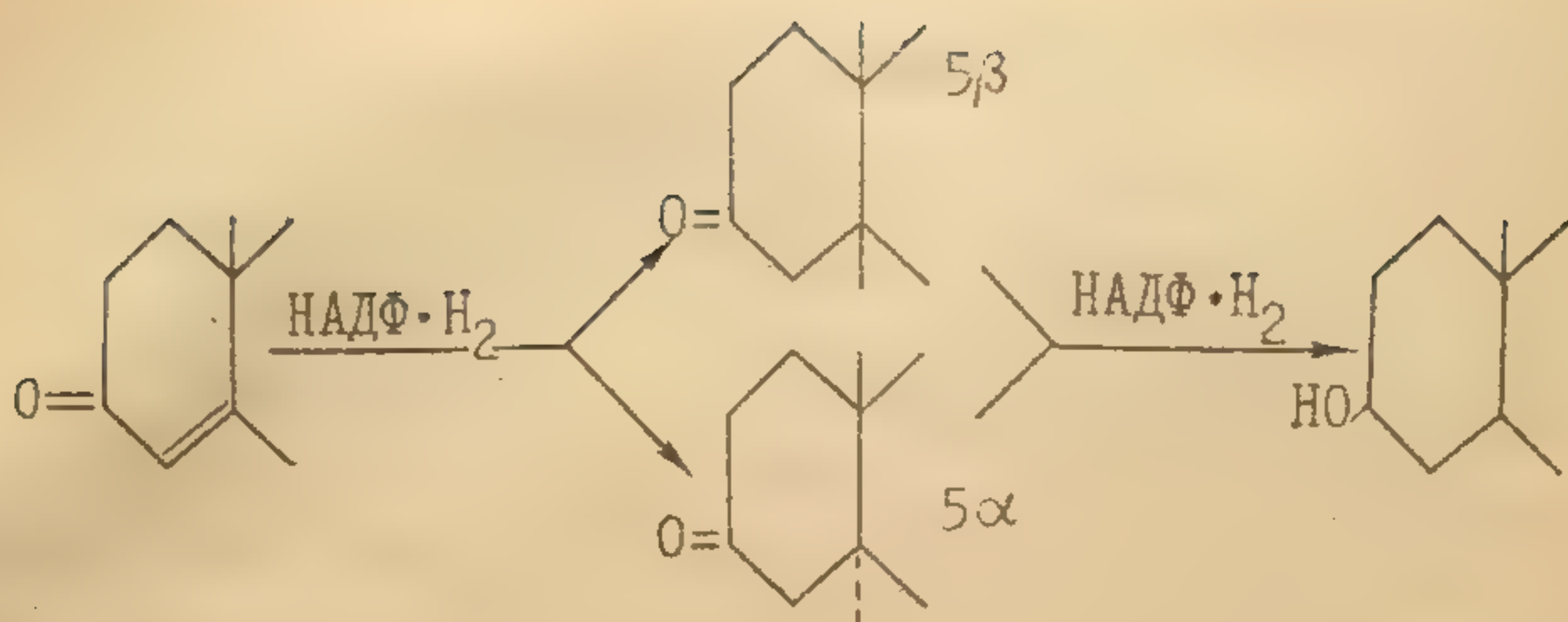
В синтезе андрогенов из холестерина и уксусной кислоты участвует КоА. На каждый грамм ткани семенников здоровых кроликов приходится 26 единиц КоА. В результате снижения концентрации КоА тормозится синтез андрогенов и приостанавливается сперматогенез (419). Андрогены влияют на реакции ацетилирования. После инъекции тестостеронпропионата у крыс повышается ацетилирование сульфаниламидов в печени (141).

Из тестостерона возникают при участии β -гидроксидегидрогеназы другие андрогены (359). Среди них наибольшее значение имеют андростерон и этиохоланолон.

Установлена также возможность превращения тестостерона в эстрогены (7).

Тестостерон, введенный в организм парентерально, быстро всасывается и быстро исчезает из крови. Он подвергается в печени гидрогенизации, связыванию и другим превращениям, ведущим к его инактивации. Образующиеся при этом продукты появляются в крови, желчи, моче и кале. В течение суток выделяется 74% введенного гормона — андрогены, в отличие от кортикостероидов, в крови с белками не связываются (487).

При восстановлении $\Delta 4$ двойной связи в ядре стероида образуется асимметрический центр при C_5 . Возникает 2 изомера: 5α и 5β , с различными пространственными структурами. Донаторами водорода для них являются НАД $\cdot H_2$ и НАДФ $\cdot H_2$ (382). Реакция осуществляется редуктазной системой, состоящей из двух ферментов. Один из них катализирует образование 5α -, а другой — 5β -формы стероидов. Возникшие 3-оксисоединения кон-



денсироваться с глюкуроновой кислотой и выводятся из организма в виде 17-кетостероидов. Выделение их с мочой у людей мужского пола до 35 лет постепенно возрастает с 2 мг до 14—16 мг в сутки, а затем уменьшается; женщины выделяют 17-кетостероидов на 5 мг меньше, чем мужчины (140).

Действие андрогенов на обмен веществ

Андрогены влияют на белковый, минеральный и липидный обмены. Они задерживают выделение азота и повышают включение аминокислот в белки (72). Под их действием в сыворотке крови здоровых кроликов отношение альбуминов к глобулинам повышается с 1,27 до 3,0 (114).

Длительное введение людям тестостерон-пропионата приводит к накоплению в их организме фосфора, серы, натрия, калия, кальция и воды. Уменьшение выделения калия и задержка азота в организме является признаком увеличения синтеза белка. В результате возрастает мышечная сила, повышается вес тела и усиливается основной обмен (140).

Влияние андрогенов на обмен липидов выражается повышением концентрации липидов в крови. Однако в семенниках, в связи с усилением образования стероидов, содержание холестерина понижается.

Механизм действия андрогенов

Активность андрогенов зависит от функциональных групп в положении C_3 и C_{17} и двойной связи в положении C_4 . Насыщение последней водородом играет существенную роль в регуляции биологического действия андрогенов (157). Биологическую активность проявляют 3-ке-

тоформы метаболитов тестостерона, а 3-оксисоединения инертны (186). Активность андрогенов становится максимальной, если их гидроксильная группа находится в положении 17. Вещества с кетогруппой в положении 17 менее активны (478).

Андрогены повышают активность щелочной фосфатазы, альдолазы и трансаминаз в предстательной железе, почках и в крови. В таком же направлении действуют на эти ферменты гонадотропные гормоны гипофиза (252).

Анаболическое действие андрогенов на белковый обмен объясняется повышением активности синтетаз. Задержке азота в организме способствует снижение активности трансаминазы почек. Активность аргиназы под влиянием андрогенов повышается, особенно у молодых самцов.

В мышечной ткани, взятой у кастрированных животных после введения им тестостерона, увеличивается активность НАД·Н₂-цитохром-с-редуктазы. Это ведет к ускорению окислительного фосфорилирования и, следовательно, к увеличению количества АТФ. Такое явление обнаруживается только при введении тестостерона *in vivo* (389).

Активность некоторых ферментов андрогенами уменьшается. Например, дегидроизоандростерон и эпиандростерон снижают активность дегидрогеназы глюкозо-6-фосфата в эритроцитах человека и тканях крыс (399).

Андрогены изменяют обмен нуклеиновых кислот, а следовательно, и активность ферментов. В результате введения тестостерона у кроликов повышается содержание белка и РНК в матке, а также увеличивается отношение РНК/ДНК. У кастрированных крыс в предстательной железе и в семенных пузырьках снижается содержание РНК и отношение фосфора РНК к фосфору ДНК. Одновременно замедляется процесс включения С¹⁴-глицина и С¹⁴-лейцина в белки этих органов. После введения тестостерона эти показатели нуклеинового обмена увеличиваются (359).

Фолиевая кислота усиливает действие тестостерона, который способствует развитию половых органов у неполовозрелых жаб и крыс.

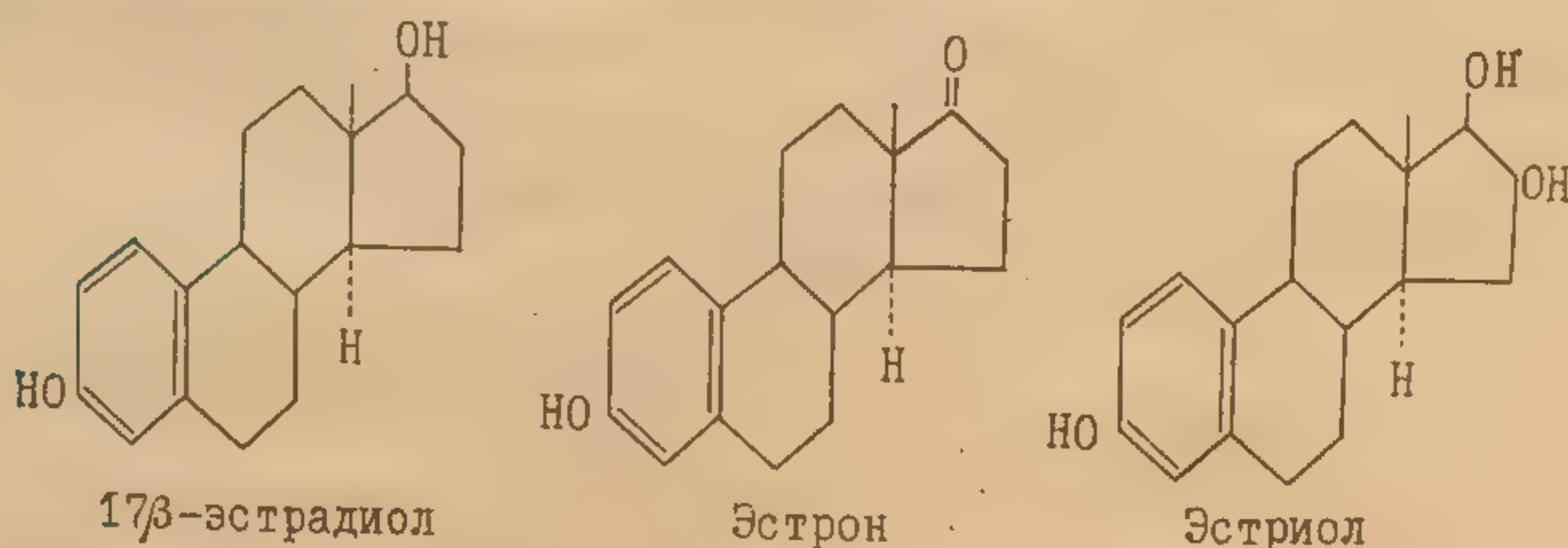
У крыс, которым введен тестостерон, включение тимидина-С¹⁴ в нуклеиновые кислоты тканей семенных пузырьков увеличивается в 6 раз. При этом тимидин-С¹⁴ накапливается

ливаются в ДНК, возрастает количество РНК (414) и активируется фосфофруктокиназа. Если же животному предварительно ввести актиномицин D, то активность фермента не изменяется (486).

Андрогены также играют роль аллостерических эффекторов в ферментных реакциях, например для аргинин-глицин-амидин-трансферазы, участвующей в синтезе креатина (367).

ГЛАВА 3 ЭСТРОГЕНЫ

К женским половым гормонам относятся 17 β -эстрадиол, эстрон (фолликулин) и эстриол.



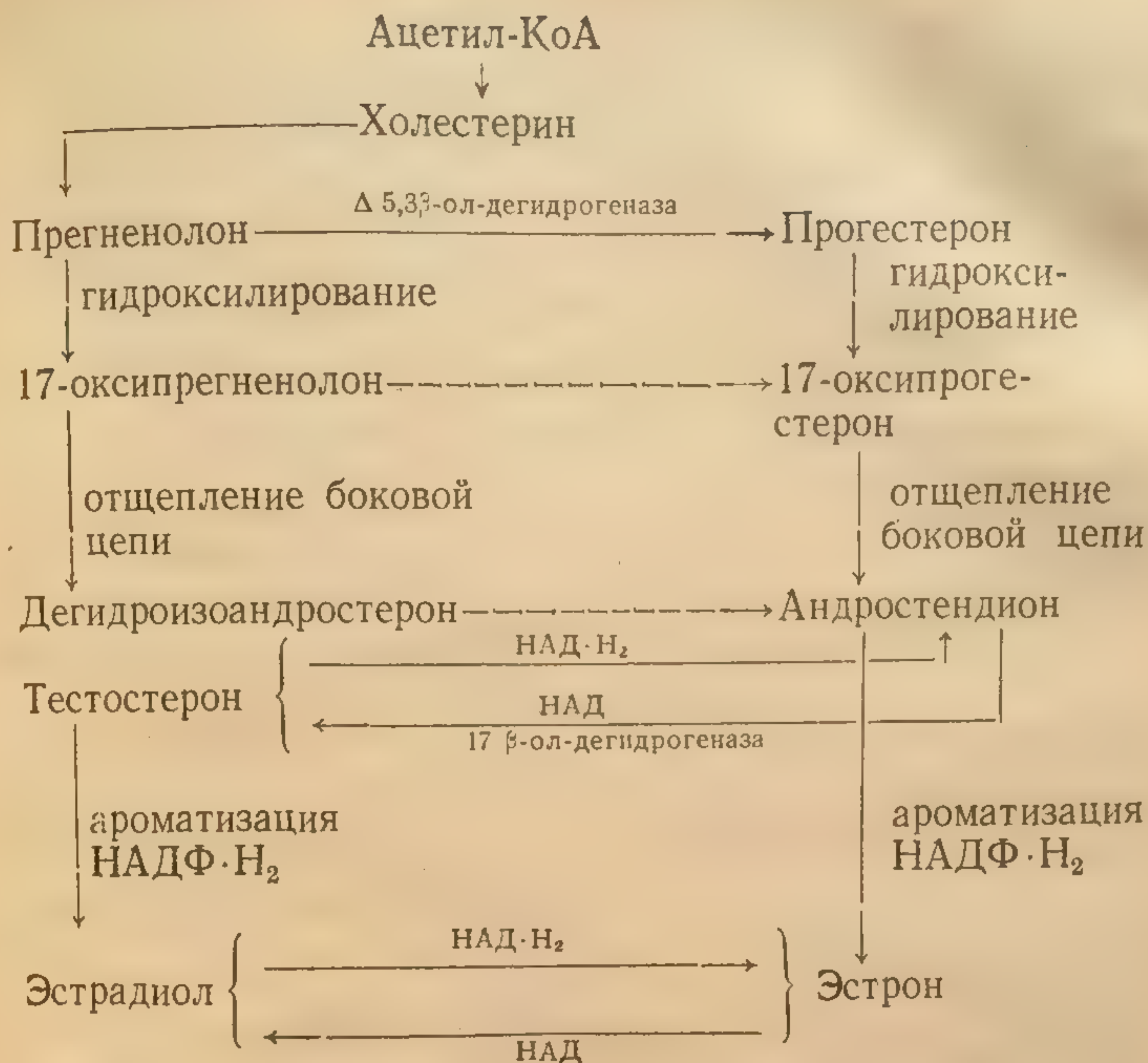
Существуют α - и β -эстрадиолы. Они различаются по пространственному расположению оксигруппы в C₁₇. 17 β -эстрадиол в 20—25 раз активнее эстрона. Эстриол по активности следует за эстроном.

Синтез и обмен эстрогенов

Эстрогены синтезируются в яичниках, коре надпочечников, в семенниках и в плаценте. Кроме того, человек получает их из пищи, когда употребляет яйца, икру рыб, коровье масло (91).

Эстрогены в организме человека и животных синтезируются из уксусной кислоты и холестерина (326) в клетках внутренней капсулы фолликулов и интерстициальных клетках яичника (241).

Из холестерина образуется 17-оксипрогестерон и тестостерон, а затем эстрадиол, при этом происходит редукция метильной группы у C₁₀ и ароматизация кольца A (54):



Интерстициальными клетками яичников вырабатывается 17 β-эстрадиол. Большая часть его превращается в эстрон, эстриол и другие эстрогены, причем этот процесс усиливается прогестероном.

В ретикулярной зоне коры надпочечников продуцируется эстрон, количество которого под действием АКТГ увеличивается (435).

В лейдиговских клетках семенников также секретируется 17 β-эстрадиол (303), поэтому в семенной жидкости содержатся эстрогены: эстрон, 17 β-эстрадиол и эстриол (259). При эстрогенной недостаточности в эстрогены может трансформироваться около 1% вводимых андрогенов (325). Превращение тестостерона в эстрадиол наблюдается при добавлении гормона к срезам яичников. Было показано, что во время перехода андрогенов в эстрогены группа ОН присоединяется к СН₃ в С₁₀. Это окисление метильной группы способствует ее удалению. Так,

Δ 4-андростен-3,17-дион трансформируется в эстрон (145). Большинство путей превращения андрогенов в эстрогены начинается с гидроксирования в C₁₉. Окисление первичного спирта в альдегид необходимо для быстрого преобразования кольца А в фенол (54). В синтезе эстрогенов участвует ацетил-КоА. Поэтому при пантотеновом авитаминозе нарушаются циклы течки и лактация, наступает атрофия яичников, возникает инфантильность матки (419).

Эстрогены находятся в крови в двух формах: в свободной ($1/3$) и связанной с β-липопротеидами ($2/3$). Соотношение между свободными и связанными эстрогенами постоянное. С β-липопротеидами соединен только эстриол (455). В клетках печени эстрадиол обнаружен в незначительном количестве в ядрах и митохондриях и еще в меньшем количестве — в микросомах, а также в клеточной жидкости в соединении с белками (543). Эстрадиол становится эстроном под действием эстрадиолдегидрогеназы, которая отнимает у него водород.

Эстрогены изменяются в печени, семенниках, в плаценте и других органах (463). Этот процесс ускоряется прогестероном и аскорбиновой кислотой (75). При введении человеку эстрадиола выделяются эстрадиол, эстрон и эстриол, а при инъекции эстрона — эстрон и эстриол (496). Выявлены эстрогены, у которых водород во втором положении замещен метоксигруппой (284). Существуют также эстрогены с гидроксильной или кетогруппой в положении 6.

Введенные животным эстрогены быстро исчезают из крови (180) и из тканей, инактивируясь в печени путем образования соединений с глюкуроновой и серной кислотами.

При инкубации эстриола со срезами печени возникает небольшое количество 2-оксиэстриола и следы метоксиэстриола (355). Эти превращения эстриола идут при участии гидроксилазы, которая находится в микросомах печени и активируется метионином и ионами магния.

При нарушении функции печени процессы инактивации эстрогенов уменьшаются. Поэтому у больных циррозом печени отмечаются явления гиперэстринизма: маточные кровотечения у женщин и увеличение молочных желез у мужчин. При голодании, особенно белковом, и при недостаточности тиамина в пище инактивация эстроге-

нов в печени понижается. Эстрогены инактивируются также в матке, легких и других органах. Во время беременности много эстрогенов выделяется через кишечник.

С мочой эстрогены выводятся из организма в виде натриевых солей сульфатов и глюкуронидов, главным образом последних, и очень немного — в свободном виде. 17 β -эстрадиол, эстрон и эстриол составляют 20% от всех продуктов превращений эстрогенов, определяемых в моче (224), а 80% — 16-эпиэстриол, 16 α -гидроксиэстрон и некоторые другие производные эстрогенов. С калом удаляется 10% метаболитов эстрогенов и 65% — с мочой (212). У женщин 20—40 лет с мочой выделяется 28—108 мкг эстрогенов в сутки, максимально — в периоды овуляции и секреции. У женщин после 40—50 лет эстрогены выделяются равномерно и в меньшем количестве.

Влияние эстрогенов на обмен веществ

Эстрогены оказывают специфическое действие на рост матки, слизистой оболочки влагалища, ороговение влагалищного эпителия и на развитие вторичных женских половых признаков (104). Они стимулируют клетки к делению (229). На заключительном этапе митоза, в антефазе, эстрогены ускоряют гексокиназную реакцию, тем самым значительно сокращая продолжительность интеркинеза (58). Такое морфогенетическое влияние обусловлено тем, что эстрогены действуют на различные стороны обмена веществ.

Анаболическое действие у эстрогенов выражено слабее, чем у андрогенов. Некоторые исследователи предполагают, что эстрогены усиливают кортикотропную функцию АКТГ, приводя к выделению корой надпочечников андрогенов. В результате увеличивается накопление белков в мышцах (174). Такие процессы особенно легко определяются у пожилых людей. Они проявляются задержкой азота, повышением скорости включения аминокислот в белки и накоплением белков в организме (104).

Влияние эстрогенов сказывается на обмене углеводов: количество гликогена в тканях изменяется, у овариэктомированных голодающих крыс увеличивается содержание гликогена в печени (97). Синэстрол и фолликулин вызывают увеличение концентрации гликогена, глюкозы, количества общего фосфора, некоторых его фракций и креати-

на в крови и в мышцах матки животных. Это свидетельствует о том, что эстрогены способствуют накоплению в матке макроэргических соединений (6).

Эстрогены обладают выраженным липотропным действием. От них во многом зависит распределение липидов в различных фракциях белков, снижение концентрации холестерина, фосфолипидов и общего жира в печени и в крови и ускорение синтеза высших жирных кислот (337).

Эстрогены влияют также на различные стороны минерального обмена, задерживая натрий в тканях и таким образом способствуя экстрацеллюлярному накоплению жидкости. Калий также задерживается в организме в связи с пролиферативным действием эстрогенов. У женщин с нарушениями овариальной функции изменяется структура костей. Эстрогены препятствуют выведению фосфора и кальция, способствуя их отложению в костной ткани. При избытке эстрогенов в организме угнетается рост эпифизарных хрящей и ускоряется их окостенение (104). О влиянии эстрогенов на обмен железа можно судить по тому факту, что содержание железа в крови девочек и старух ниже, чем у женщин половозрелого возраста (307, 500). Введение эстрогенов сопровождается также увеличением концентрации меди в крови (462).

Механизм действия эстрогенов

Эстрогены изменяют проницаемость клеточных мембран, активность ферментных систем и интенсивность нуклеинового обмена.

Известно, что стероидные гормоны могут влиять на пиноцитоз (528). Однако пиноцитоз не является универсальным механизмом проникновения веществ в клетки (94).

Большое значение имеет свойство стероидных гормонов понижать поверхностное натяжение. Эстрогены легко проникают в фосфолипидный слой мембран благодаря химическим группам в C_3 и C_{17} (538). Они изменяют проницаемость внутриклеточных барьеров, например мембран митохондрий (273). Однако это не основное их свойство, так как они продолжают действовать и при повреждении мембран клеток (351).

Эстрогены оказывают свое действие, изменяя активность многих ферментов. У кастрированных крыс умень-

шается активность сукциндегидрогеназы эпителия матки, но после введения животным эстрадиола ее активность полностью восстанавливается. Установлено также, что эстрогены влияют на активность сукциндегидрогеназы и β -глюкуронидазы матки кроликов. Активность щелочной фосфатазы под влиянием эстрогенов в одних случаях уменьшается, в других — увеличивается. Эстрадиол активирует кислую фосфатазу костей (495).

У кастрированных самок крыс снижается активность АТФ-азы в мозговой ткани. В результате в ней увеличивается содержание АТФ. Есть предположение, что деятельность высшей нервной системы у кастратов ослабляется потому, что у них происходит снижение активности АТФ-азы в мозговой ткани (97).

Эстрогены ускоряют синтез высших жирных кислот в результате повышения активности трансгидрогеназы (337). Разные эстрогены по-разному действуют на ферменты: эстрадиол и эстрон активируют изоцитратдегидрогеназу плаценты, а эстриол не оказывает на нее воздействия. Диенэстрол угнетает сукциндегидрогеназу, а естественные эстрогены повышают ее активность (104).

Эстрогены резко снижают активность глюкозо-6-фосфата, 6-фосфоглюконата, изоцитрата и малата, которая зависит от присутствия НАДФ. Но они повышают активность лактатдегидрогеназы, зависящей от наличия НАД. В клетках Лейдига они снижают активность дегидрогеназ лактата, сукцината и глюкозо-6-фосфата (306).

Эстрогены сильно угнетают систему оксидазы НАД \cdot H_2 и сукциноксидазы мышцы сердца, а НАД \cdot H_2 -цитохром-с-редуктазу, НАД \cdot H_2 -дегидрогеназу, сукциндегидрогеназу и цитохромоксидазу — несколько меньше (498). Сульфаты и дисульфаты эстрадиола и диэтилстильбэстрола снижают активность кинуренинтрансаминазы и фосфорилазы α , действуя, вероятно, по месту их связи с пиридоксальфосфатом (402).

Эстрогены активируют ферменты, участвующие в синтезе аминокислот (415), например серина из глицина и одноуглеродного соединения с вовлечением в процесс фолиевой кислоты и серинальдоллазы. Во время синтеза белков эстрогены активируют фермент, который вместе с другими соединениями образует аминокациладенилаты, поэтому ускоряется включение аминокислот в белки матки (407).

Влияние эстрогенов на генетический аппарат клеток выражается повышением содержания нуклеиновых кислот в тканях. При введении эстрогенов кастрированным крысам увеличивается количество РНК и ДНК в их матке (90, 382). 17 β -эстрадиол после введения P^{32} вызывает резкое увеличение относительной удельной активности РНК матки в ядерной и микросомной фракции. *In vitro* эстрадиол не влияет на интенсивность включения P^{32} в РНК (305). После инъекции 17 β -эстрадиола у крыс в гипофизе увеличивается содержание АКТГ, а также РНК и ДНК в надпочечниках (356).

У кур, которым вводились эстрогены, наряду с увеличением общего количества ДНК и РНК в печени увеличивается и общее содержание белка (90). С помощью изотопов было доказано, что в инкубируемой ткани матки животных, которым инъецировался эстрадиол, увеличивается синтез белков и нуклеиновых кислот (417). В миометрии крольчих при введении им эстрогенов повышается содержание РНК и белка. В результате активации эстрогенами нуклеиновых кислот увеличивается количество ферментов. Об этом свидетельствует одновременное увеличение количества фосфолипидов и нуклеотидов в тканях (194).

Под действием эстрадиола резко активируется синтез нуклеотидов (416), однако количество свободных нуклеотидов во внеклеточной жидкости снижается. Р. Volsin и другие (520) объяснили это явление увеличением мембранного потенциала клеток, который благоприятствует проникновению в них нуклеотидов.

В тканях кастрированных крыс заторможен белковый синтез (416). Эстрогены снимают это торможение путем усиления синтеза РНК. После введения крысе эстрадиола в ее матке усиливается включение в РНК H^3 -цитидина и повышается активность РНК-полимеразы (422). С помощью актиномицина D удалось выяснить, что эстрогены, угнетая репрессор, индуцируют синтез информационной РНК (351). Из матки кастрированных крыс была выделена фракция, которая подавляла активность РНК-полимеразы (505). Если крысам предварительно вводили эстрадиол, то эта фракция теряла свою способность. Ускорение синтеза *i*-РНК, в свою очередь, приводит к увеличению количества образуемых белков.

После введения эстрадиола больше уридина- H^3 про-

никает в клетках
чение его в ядерной
разных тканей
в результате
синтез РНК и ДНК
синтез в зооной
(509).
Таким образом
индукции нуклеино
тической информац
они переключают
и белков, необходи
аппарата.
Активность эстр
ческого строения. 1
эстрогены легко пер
и сами являются
(537).
Активные групп
и C_{17} , способны обра
между чередующим
ми в белках и активн
пространственное со
и C_{17} в эстроне и эстр
стильбэстрола — 12 А
только 7 Å, поэтому о
Положением ОН-г
ся антиатерогенная
имплантации петушк
таблеток 17 α - и 17 β -
предупреждал развит
Фолиевая кислота с
ности эстрадиола, кот
у неполовозрелых жа
у неполовозрелых крыс
Прогестерон существ
 β -прогестерона.
Он синтезируется
з. Зав. 627

никает в клетки тканей матки и резко повышается включение его в ядерную РНК (411). На нуклеиновые кислоты разных тканей эстрогены действуют избирательно. Так, в результате введения эстрадиола у мышей повышался синтез РНК и ДНК в селезенке и печени, но снижался их синтез в зубной железе и мезентериальных лимфоузлах (509).

Таким образом, эстрогены участвуют в репрессии и индукции нуклеиновых кислот и в процессе передачи генетической информации. По данным О. И. Епифановой (58), они переключают клетки на синтез нуклеиновых кислот и белков, необходимых для построения их митотического аппарата.

Активность эстрогенов во многом зависит от их химического строения. 17 β -эстрадиол, эстрон и синтетические эстрогены легко передают свои электроны на акцепторы и сами являются хорошими акцепторами электронов (537).

Активные группировки эстрогенов, особенно при C_3 и C_{17} , способны образовывать комплексы с белками, если между чередующимися амино- и карбоксильными группами в белках и активными группами эстрогенов существует пространственное соответствие. Расстояние между C_3 и C_{17} в эстроне и эстрадиоле равно 11 Å, в трансформе стильбэстрола — 12 Å, а в цисформе стильбэстрола — только 7 Å, поэтому она неактивна (174).

Положением ОН-группы в C_{17} эстрадиола определяется ангиатерогенная активность этого гормона. После имплантации петушкам, которые получали холестерин таблеток 17 α - и 17 β -эстрадиола, только 17 β -эстрадиол предупреждал развитие атеросклероза.

Фолиевая кислота способствует повышению эффективности эстрадиола, который ускоряет рост яйцепотока у неполовозрелых жаб-самок и увеличивает вес матки у неполовозрелых крыс.

Г Л А В А 4 ПРОГЕСТЕРОН

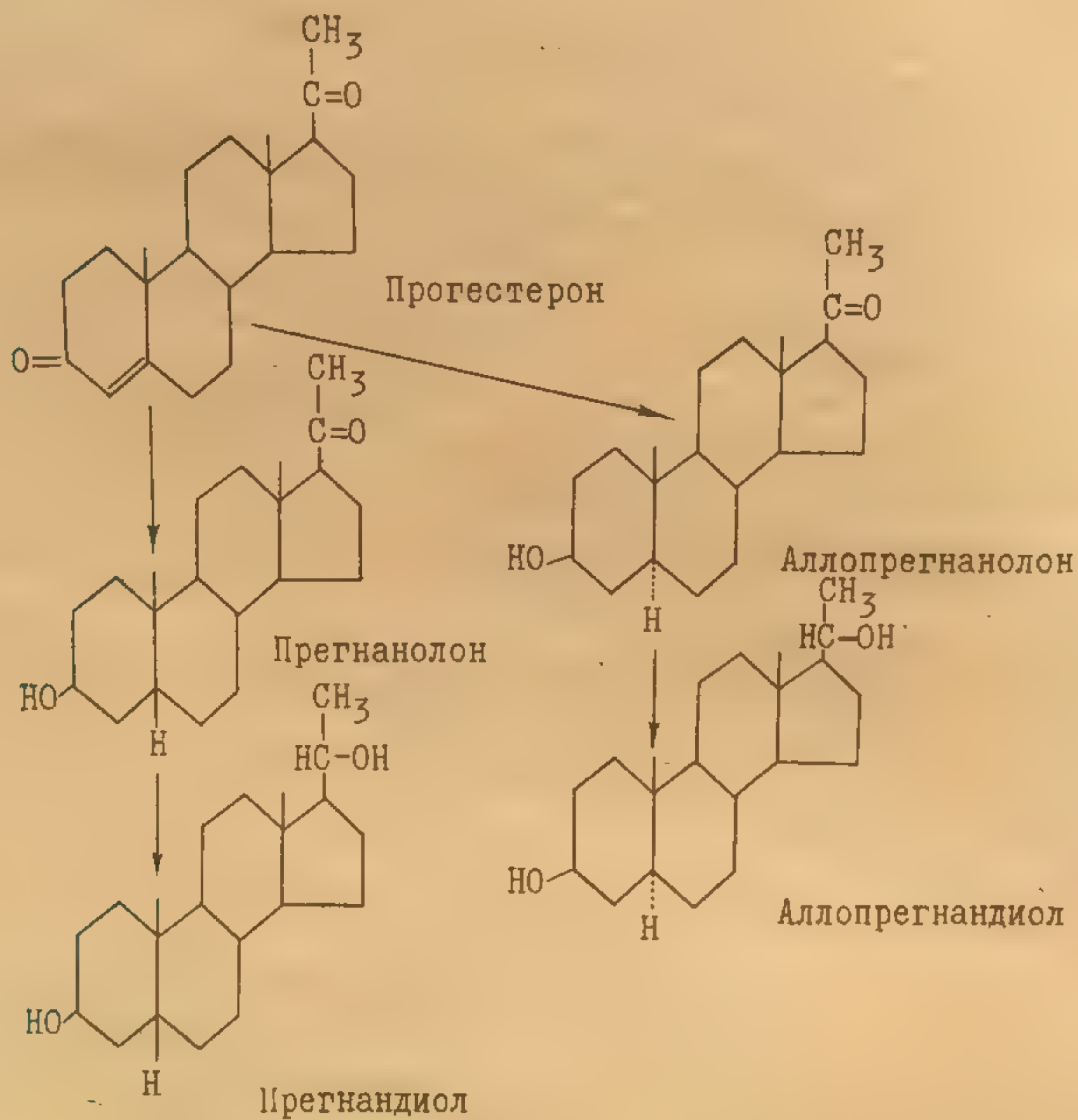
Прогестерон существует в виде двух изомеров: α - и β -прогестерона.

Он синтезируется в желтых телах яичников, а также

в корковом слое надпочечников и в плаценте. Прогестерон появляется в яичниках (около 20 мг в сутки) во второй половине менструального цикла, одновременно с образованием желтого тела. Во время беременности количество секретируемого прогестерона достигает 100 мг в сутки, так как он вырабатывается не только желтым телом, но и плацентой.

Прогестерон синтезируется из холестерина и уксусной кислоты. Его образование в яичниках регулируется лютеинизирующим гонадотропным гормоном, а в корковой части надпочечников — АКТГ (468).

Прогестерон переходит главным образом в прегнано-лон, прегнандиол и аллопрегнандиол. Эти метаболиты, которые лишены биологической активности, в виде глюкуронидов выделяются с мочой (441). Частично прогестерон выводится из организма в неизмененном виде с мочой и калом.



Влияние
Прогестерона
которая переносит
ции. Таким образом
к восприимчивости
спиралевидных
мышц, способствуя
и, кроме того, к
желез.

В целом
обмен веществ
увеличение рожда-
ни и в эндометрии
Подобно тому, как
в организме женщины
калия. Поэтому
адреналэктомию

Прогестерон
гидрогеназу,
в функциональном
ном и мышечной
можно благодаря
ряет окислитель-
цессы восстановления
случаях влияния
нов и их активности
рующего гормона
фолликулярности
ходящихся в про-
гестерона моно-
мов. В фармако-
препятствует
гормона, но и
процессы освобож-
(459). Прогестерон
к адреналину
цессы переноса

Влияние прогестерона на обмен веществ

Прогестерон преобразует слизистую оболочку матки, которая переходит из фазы пролиферации в фазу секреции. Таким образом, прогестерон подготавливает ее к восприятию яйцеклетки. Он также ускоряет развитие спиралевидных сосудов матки и снижает возбудимость ее мышц, способствуя тем самым сохранению беременности и, кроме того, благоприятствует развитию долек грудных желез.

В целом он оказывает катаболическое действие на обмен веществ, подобно глюкокортикостероидам, вызывая увеличение распада белка и отложения гликогена в печени и в эндометрии.

Подобно минералокортикостероидам, он задерживает в организме натрий, хлор и воду и увеличивает выделение калия. Поэтому прогестерон способен продлевать жизнь адреналэктомированным животным.

Механизм действия прогестерона

Прогестерон, как и эстрогены, активирует сукциндегидрогеназу, только эстрогены повышают ее активность в функциональном слое матки, а прогестерон — в базальном и мышечном слоях. Это действие прогестерона возможно благодаря связи Δ^4 и кетогруппе в C_3 . Он ускоряет окисление аскорбиновой кислоты и блокирует процессы восстановления цитохромов (104), а в некоторых случаях влияет на интенсивность секреции других гормонов и их активность: затормаживает синтез лютеинизирующего гормона и способствует выделению из гипофиза фолликулостимулирующего гормона (71). У женщин, находящихся в климактерическом периоде, после введения прогестерона уменьшается выделение гонадотропных гормонов. В фармакологических дозах (200 мг) прогестерон препятствует выделению не только лютеинизирующего гормона, но и АКТГ. Возможно, что он только тормозит процессы освобождения гонадотропинов, а не их синтез (459).

Прогестерон понижает чувствительность мышц матки к адреналину и окситоцину. Он также задерживает процессы переноса электронов в митохондриях (499).

Часть II

ГОРМОНЫ, ПРОИЗВОДНЫЕ ТИРОЗИНА

ГЛАВА I

ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

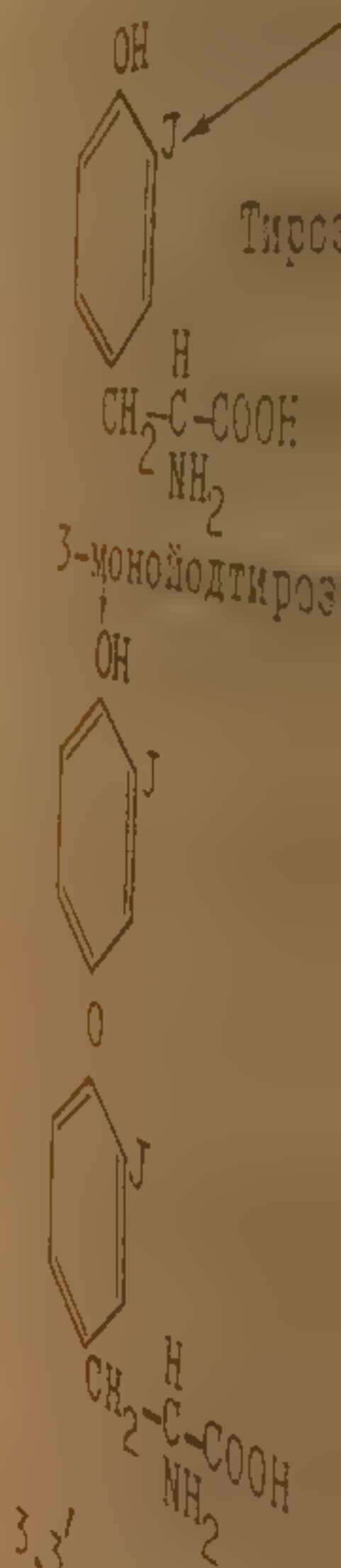
Тиреоидные гормоны находятся или в коллоиде щитовидной железы в виде тиреоглобулина, или, связанные с белками, циркулируют в крови, или в активной форме обнаруживаются в клетках различных тканей.

В эпителиальных клетках щитовидной железы синтезируется претиреоглобулин, который поступает в фолликулы, йодируется и превращается в тиреоглобулин. Последний является гликопротеидом, содержащим глюкозамин, галактозу и маннозу. Молекулярный вес тиреоглобулина 700 000. Молекула его состоит из 10 пептидных цепей, включающих в себя 576 аминокислот (208).

У здорового человека из щитовидной железы в кровоток за сутки поступает около 360 мкг смеси четырех йодтиронинов: 3,3'-дийодтиронина (T_1); 3,3',5'-трийодтиронина (T_2); 3,5,3'-трийодтиронина (T_3) и 3,5,3',5'-тетрайодтиронина (T_4 , тироксина). Больше всего в щитовидной железе тироксина. Самыми активными являются T_3 и T_4 , так как их внутренние кольца более йодированы.

Обмен тиреоидных гормонов

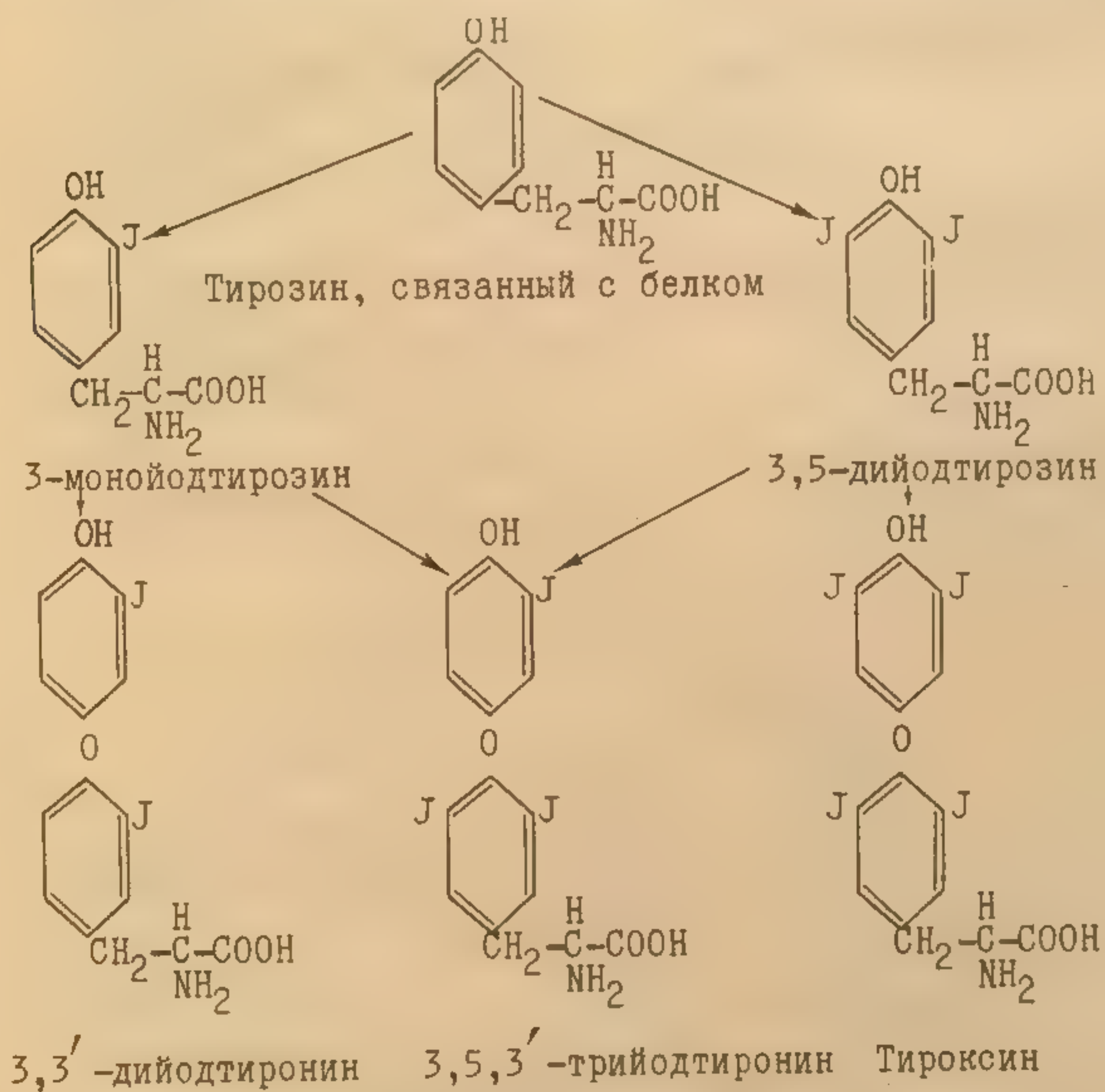
Йод пищи появляется в плазме крови как неорганический йодид, который затем поглощается щитовидной железой. В сутки в организм человека поступает с пищей 50—200 мкг йода, но в органах и тканях содержится 20—25 мг йода, из них в щитовидной железе — около 6 мг. В свежей ткани щитовидной железы содержится до 300 мг% йода. 25% этого количества входит в состав тиреоидных гормонов.



Он ускоряется тиреоидным процессом, принимая участие в накоплении гормонов. Возникшие гормоны образуют тиреоглобулин. Кроме того, трийодтирозин участвует в дейодировании тиреоидных гормонов.

Иодиды в митохондриях эпителиальных клеток щитовидной железы окисляются до свободного йода. В этом процессе принимают участие пероксидаза (79) и цитохромная система.

С помощью тирозинйодиназы йод замещает атомы водорода в бензольных кольцах тирозина, находящегося в составе пептидных цепей тиреоглобулина. В результате возникают моно- и диiodтирозины (йод этих соединений является резервным), которые при энзиматическом распаде тиреоглобулина проникают в клетки железы, где синтезируются гормоны. Схематически синтез йодированных тиронинов из тирозина идет так:



Он ускоряется тиреотропным гормоном (ТТГ). В этом процессе принимают участие липиды, которые способствуют накоплению в сыворотке крови йода.

Возникшие гормоны частично связываются с белками, образуя тиреоглобулин, а частично поступают в кровь. Кроме того, трийодтиронины могут образовываться при дейодировании тироксина (см. рис. 2).

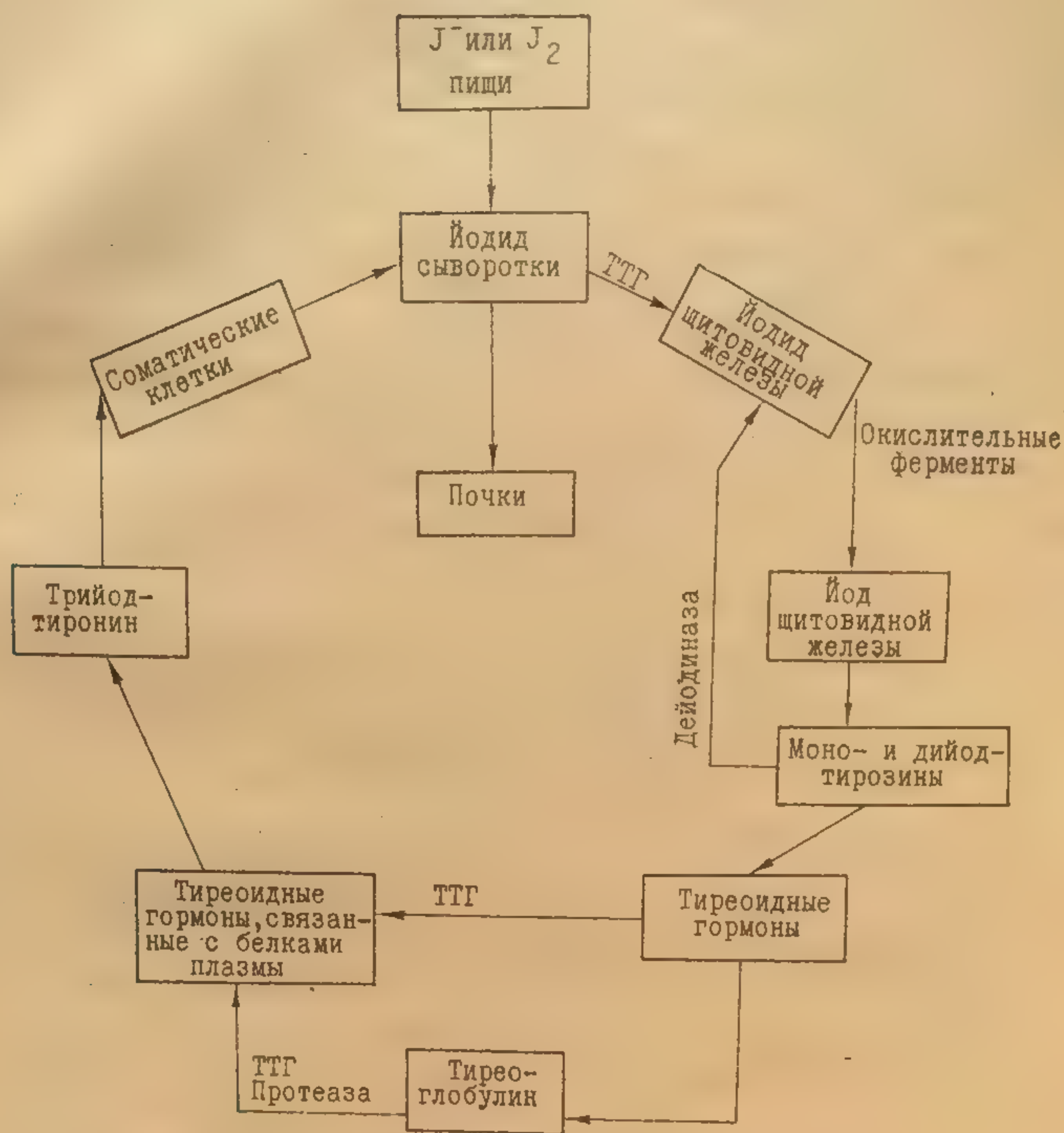


Рис. 2. Обмен йода в организме
(по J. Stanbury, упрощенная схема).

В синтезе тиреоидных гормонов участвуют соединения йодтирозинов с пептидами — монойодтирозилпептид и дийодтирозилпептид, а также лимонная кислота, которая обнаружена в жидком содержимом фолликулов. В нормальной щитовидной железе человека лимонной кислоты содержится 85,5 мг% (в перерасчете на сырой вес органа). F. Brücke с сотр. высказал предположение, что лимонная кислота связывает катионы металлов, которые концентрируются в щитовидной железе вместе с йодом (228). Интенсивность образования гормонов в щитовидной железе изменяется под влиянием ионов кобальта, молибдена, марганца, меди, фтора и цинка. После введения кобальта крысам уменьшается накопление йода в железе и ослабляется ее функция, потому что кобальт является ингиби-

тором ферментов, участвующих в синтезе тиреоидных гормонов (176). Он снижает активность сукциндегидрогеназы, холинэстеразы, каталазы и цитохромоксидазы. Установлено, что чем больше кобальта в почве и в растительных продуктах, тем чаще заболевают зобом в этой местности (168).

Немаловажную роль в возникновении эндемического зоба играет марганец, который, по всей вероятности, ослабляет функцию щитовидной железы, потому что после его введения у крыс замедляется утилизация J^{131} щитовидной железой (28). Однако при экспериментальной йодной недостаточности марганец способствует усилению поглощения J^{131} щитовидной железой. Поэтому был сделан вывод, что марганец не препятствует накоплению йода, а мешает его превращению в биологически активное соединение путем блокирования ферментов в щитовидной железе. В результате приема микродоз марганца предупреждается развитие зоба (5).

Медь нужна организму для активации КоА и для включения йода в органические соединения. У больных эндемическим зобом в щитовидной железе понижено содержание меди.

Одной из причин зобной эндемии может быть повышенное содержание фтора в воде. Фтор в щитовидной железе «конкурирует» с йодом, образуя вместо йодтирозина фтортирозин. В результате возникает эндогенный недостаток йода и развивается гиперплазия щитовидной железы. Фтор также угнетает функцию щитовидной железы, поскольку обладает антихолинэстеразной активностью (146).

При эндемическом зобе в щитовидной железе определяется высокое содержание цинка (117). Установлена обратная зависимость между степенью распространения зобных эндемий и количеством молибдена в почве, воде, злаках (164).

Большие количества КJ вызывают у здоровых животных гипертиреоидное состояние, вследствие увеличения концентрации ионов калия. Поэтому Ф. А. Баштан и Л. И. Москалюк рекомендуют в эндемических очагах заменять йодистый калий йодистым натрием (11).

В крови все тиреоидные гормоны, кроме дийодтиронина, связываются α_2 -гликопротеидом (436). Моно- и дийодтирозины быстро исчезают из крови в результате

утилизации клетками щитовидной железы и отщепления от них йода дегалогеназой (287). Концентрация йода, входящего в тиреоидные гормоны, в плазме крови колеблется в пределах 4—8 мкг%. 3—6 мкг% его связано с тироксином.

Кроме этого йода в крови находится неорганический йод (2—3 мкг%), который появляется в результате метаболизма тиреоидных гормонов или поступает из пищи. С белками он не связывается.

Период полувыведения тироксина из крови равен 6—7 дням, трийодтиронина — 2—3 дням. При тиреотоксикозе это время уменьшается, при микседеме — удлиняется (162).

Иногда тироксин метилируется, сохраняя при этом свою биологическую активность. Его можно обнаружить в моче (456).

Тироксин способен накапливаться в печени, желудочно-кишечном тракте, в почках и в мышцах. В остальных органах и тканях его столько же, сколько и в плазме крови. Содержание 3,5,3'-трийодтиронина в разных органах и в крови одинаково. Внутри клеток органический йод распределяется также неравномерно. Его соотношение в микросомах, митохондриях и ядрах равно 57 : 23 : 18 (149).

T₃ в 4—5 раз активнее тироксина. Он усиливает тканевое дыхание в 10 раз сильнее, чем тироксин. T₂ на тканевое дыхание не действует, но, как и тироксин, усиливает секрецию гормонов передней долей гипофиза.

В тканях тиреоидные гормоны или активируются, или разрушаются. Они активируются в результате дезаминирования, образования йодтиронинпировиноградной кислоты и превращения последней путем декарбоксилирования в йодтиронинуксусную кислоту (312). Дезаминаза тироксина и T₃ была обнаружена во фракции митохондрий, выделенных из гомогената почек крыс (545). В результате дезаминирования этих соединений возникают сначала α -кетокислоты: 3,5,3'-трийодтиронинпировиноградная и тетрайодтиронинпировиноградная. Первая может восстанавливаться в 3,5,3'-трийодтиронинпропионовую кислоту, которая более активна, чем тироксин, а также превращаться в результате окислительного декарбоксилирования в 3,5,3'-трийодтиронинуксусную кислоту. Соответственно, тетрайодтиронинпировиноградная кислота превра-

щается в тетраiodтиронинуксусную. Предполагают, что эти кислоты в форме эфиров КоА являются истинными активными продуктами обмена тиреоидных гормонов (436).

Избыточные количества тиреоидных гормонов подвергаются разрушению в клетках различных тканей. Тироксин и T_3 подвергаются действию дейодиназы, которая обнаружена во фракциях митохондрий и микросом печени (544). В результате дейодирования возникает 3,3'-дийод-

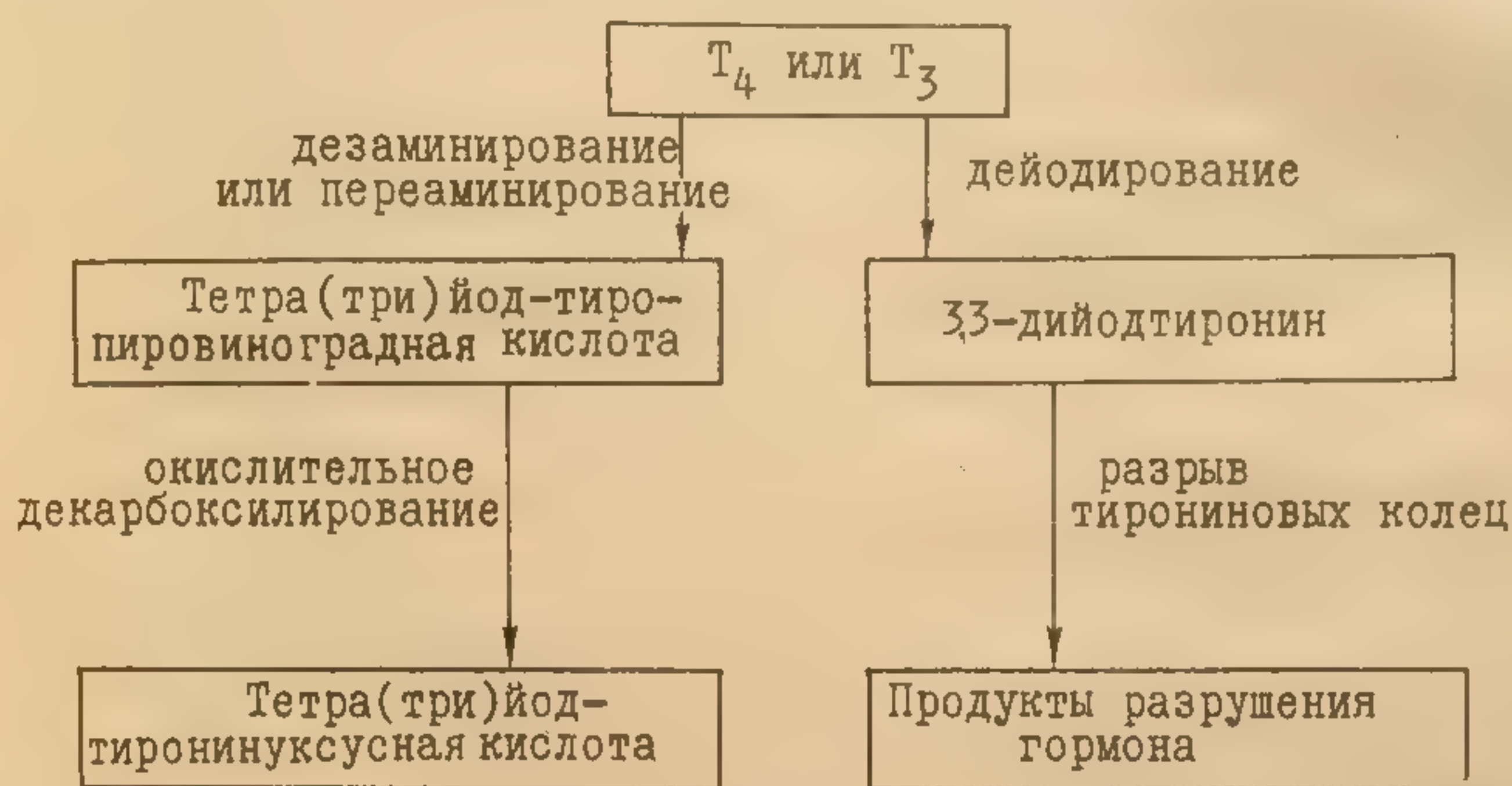


Рис. 3. Пути превращения тиреоидных гормонов в организме (по Я. Х. Туракулову).

тиронин, в котором затем окислительными ферментами разрывается кислородный мостик (162). Освобождающийся при этом неорганический йод частично поглощается щитовидной железой и снова включается в процесс гормонообразования, а частично выделяется почками (см. рис. 3).

Кроме процесса дейодирования происходит детоксикация тиреоидных гормонов, которые при участии уридиндифосфоглюкуроновой кислоты соединяются в печени с глюкуроновой кислотой. Тетраiodтиронинпировиноградная кислота в печени дейодируется до трийодтиронинпировиноградной кислоты, а затем превращается в глюкурониды и сульфаты (287).

Йодтиронины, соединенные с глюкуроновой кислотой, с желчью поступают в кишечник. Здесь под влиянием бактерий они частично освобождаются от глюкуроновой кислоты и снова возвращаются в кровь (155). Разрушая

избыточное количество тиреоидных гормонов, печень регулирует их концентрацию в крови. Если функция печени снижена, может развиваться гипертиреоз (104). Таким образом, существует взаимосвязь между функцией печени и обменом тиреоидных гормонов: при гипер- и гипотиреозах функция печени нарушается, а при нарушении функции печени изменяется обмен и активность тиреоидных гормонов (53).

Влияние тиреоидных гормонов на обмен веществ

Оно проявляется усилением распада белков, повышением мобилизации жиров и утилизации жирных кислот. Как следствие этого, увеличивается выделение азота с мочой, повышается концентрация липидов и кетоновых тел в крови, усиливается интенсивность гликогенолиза в печени и в мышцах, а также повышаются водный и минеральный обмены: увеличивается диурез и потоотделение, кальций и фосфор «вымываются» из костей, возрастает их содержание в крови и в моче, появляется гиперйодемия. Концентрация йода в крови при гипертиреозе — почти 30 мкг%.

Тиреоидные гормоны активируют окислительные процессы в организме, повышают потребление тканями кислорода и усиливают энергетический обмен. Таким образом, они участвуют в тепловой адаптации организма. Однако потребление кислорода увеличивается не во всех тканях. В тканях мозга, семенников, селезенки, матки и передней доли гипофиза оно не изменяется (10).

При тиреотоксикозах основной обмен может повышаться на 50—60%. В результате развивается остеопороз, уменьшается объем мышц, исчезает подкожная жировая клетчатка, организм обезвоживается.

При повышенном содержании гормонов ускоряется рост и развитие молодых млекопитающих и повышается возбудимость, раздражительность, а также нарушается психика — у взрослых. При недостатке тиреоидных гормонов основной обмен понижается на 20—40%, в организме задерживаются белки, развивается гиперпротеинемия и олигурия.

Тиреоидные и соматотропный гормоны при совместном действии способствуют накоплению белков, но при низкой калорийности пищи — мобилизуют тканевые бел-

ки. В результате возникает отрицательный азотистый баланс (10). В физиологических концентрациях тиреоидные гормоны удерживают количество белков в организме в пределах нормы (104). Тироксин содействует ускорению включения аминокислот в белки. После тиреоидэктомии, наоборот, снижается скорость их включения (456).

При различных функциональных состояниях щитовидной железы изменяется белковый состав сыворотки крови. Гипотиреоз сопровождается повышением общего количества белка вследствие увеличения количества β -глобулинов. При тиреотоксикозе, наоборот, развивается гипопотеинемия, при которой содержание глобулинов в крови относительно повышено, а содержание альбуминов — понижено. Величина остаточного азота в крови также повышается (136).

Под влиянием тиреоидных гормонов уменьшается период полураспада белков (278) и увеличивается содержание пептидов в сыворотке крови человека с 4,6 мг% (в норме) до 39,5 мг% — при тяжелом тиреотоксикозе, когда повышен распад белков (17).

Тиреоидные гормоны воздействуют на все фазы превращения углеводов, начиная с повышения всасывания их кишечником (189) и кончая образованием продуктов распада в тканях. При этом в одинаковой мере усиливается пентозофосфатный и гликолитический распад глюкозы (10).

В эксперименте тиреоидные гормоны мобилизуют гликоген печени, немного снижают его содержание в скелетных мышцах и резко уменьшают — в сердечной мышце (286). Если же во время опыта животное получает полноценную пищу, то количество гликогена в печени может оставаться нормальным (14).

Усиление интенсивности углеводного обмена наступает в результате повышения активности глюкозо-6-фосфатазы (55), 3-фосфоглицероксидазы, малатдегидрогеназы, сукциндегидрогеназы и маликофермента под влиянием тиреоидных гормонов (207). При тяжелой и средней формах тиреотоксикоза концентрация сахара в венозной крови больных более высокая, чем в артериальной (в норме у людей в артериальной крови сахара на 15—35 мг% больше, чем в венозной). Это извращение в содержании сахара обусловлено недостаточным использованием угле-

водов тканями, вероятно, вследствие ослабления действия инсулина и поражения печени (110).

Обмен мукополисахаридов тоже во многом зависит от тиреоидных гормонов. У гипотиреоидных крыс повышается количество гиалуроновой кислоты и снижается количество хондроитинсульфата. Эти изменения предотвращаются введением тироксина (472). Тироксин увеличивает включение C^{14} и S^{35} в хондроитинсульфат хрящей. Возможно, что он активирует сульфотрансферазу (403).

Тиреоидные гормоны изменяют обмен жирных кислот, холестерина и фосфолипидов и концентрацию липидов в крови (10) в результате повышения скорости образования ацетил-КоА и усиления его превращения в холестерин, высшие жирные кислоты и сгорания в цикле трикарбоновых кислот. Скорость превращения C^{14} -ацетата и синтеза из него холестерина и жирных кислот у гипотиреоидных и гипертиреоидных крыс прямо пропорциональна интенсивности основного обмена (254).

После введения крысам 20 мкг тироксина митохондриями печени повышался синтез холестерина из C^{14} -ацетата и C^{14} -мевалоната. Однако после инъекции 30—50 мкг этого гормона синтез холестерина и жирных кислот тормозился, потому что нарушалось образование АТФ (286). У людей с признаками гипертиреоза содержание холестерина в крови в 80% случаев снижено.

После введения кроликам тиреоидина у них уменьшается количество холестерина в крови и ослабляется инфильтрация холестерином интимы аорты (154). При угнетении функции щитовидной железы метилтиоурацилом у животных повышается холестеринемия и усиливается липоидная инфильтрация интимы аорты (142).

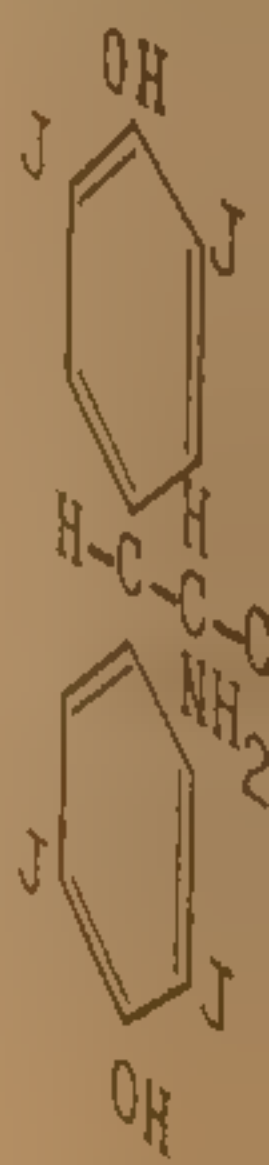
Под влиянием тиреоидных гормонов усиливается выведение из организма калия, натрия, хлора, фосфатов, железа, кальция, магния, мочевины, креатина и воды (39). Если тиреоидных гормонов мало, интенсивность обменных процессов снижается, вода дольше задерживается в организме (159).

В больших дозах тироксин нарушает водно-солевой обмен. У больных тиреотоксикозом замедляется выведение жидкости из организма почками и повышается потоотделение (до 400—700 мл в сутки). При этом вследствие усиленного выделения хлористого натрия кожей и почками наступает гипохлоремия (62).

Тироксин б-
рия из клеток в
печеночных де
тате увеличени
образования эн
При тирео
ленно выводятся
После введения
в сыворотке кро
Увеличение потр
взаимодействием
процессах (10).
ра с мочой, ко
менной.

Механизм

Химической с
ность тиреоидны
кольца, соединен
вое ядро. Действ
ной конфигурац
способности груп
и отдавать электр
в структуре тирон
замещен — OSN_2
мом или хлором
остатком пировин



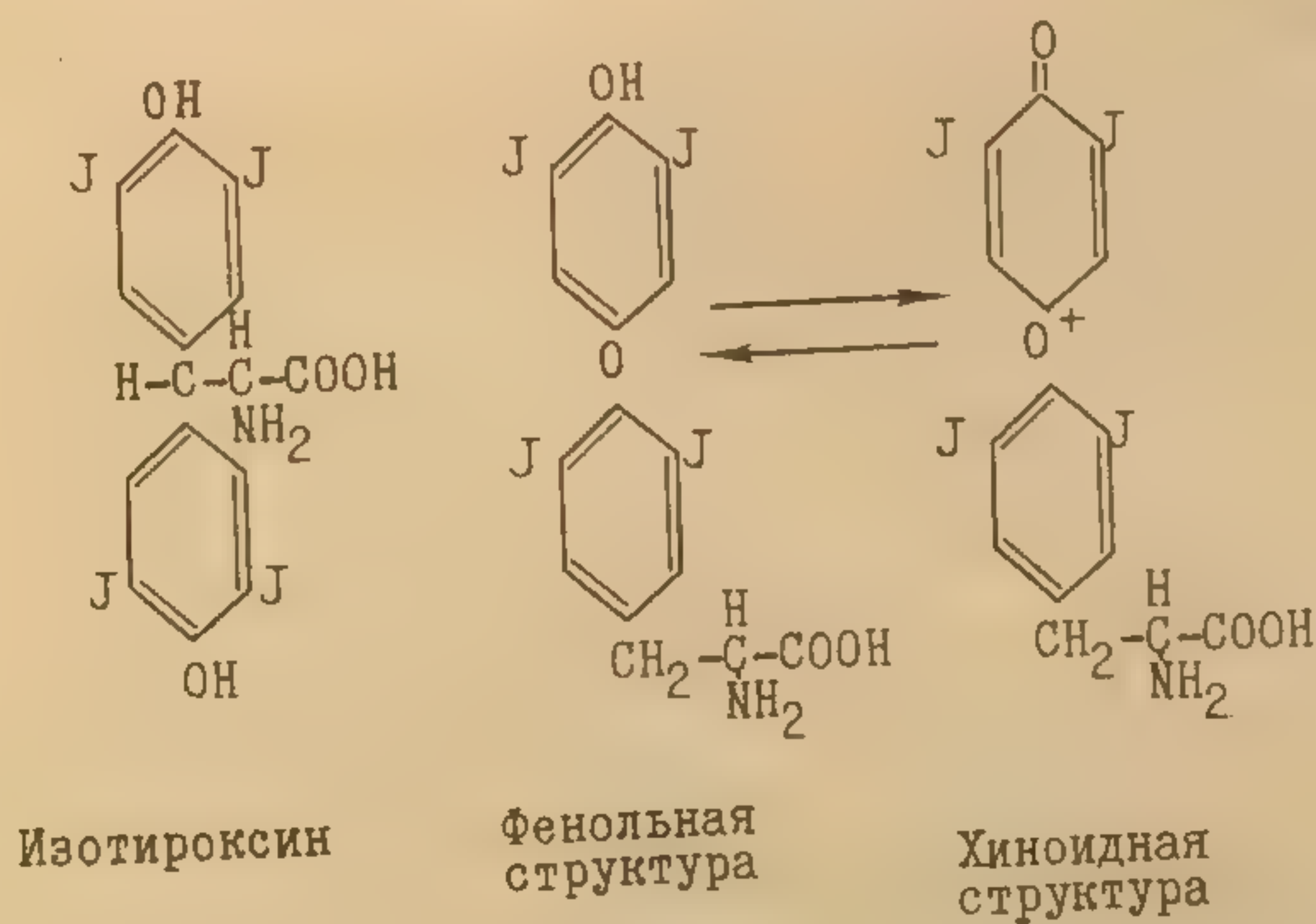
Иаотироксин

Тироксин блокирует активный процесс переноса натрия из клеток во внеклеточную жидкость (315). В терапевтических дозах тироксин усиливает диурез в результате увеличения клубочковой фильтрации и повышения образования энергии (163).

При тиреотоксикозе кальций, фосфор и магний усиленно выводятся из организма и развивается остеопороз. После введения кроликам тироксина содержание магния в сыворотке крови у них значительно уменьшается (192). Увеличение потребности организма в магнии обусловлено взаимодействием магния и тироксина в окислительных процессах (10). Несмотря на усиленное выведение фосфора с мочой, концентрация его в крови остается неизменной.

Механизм действия тиреоидных гормонов

Химической структурой, которая определяет активность тиреоидных гормонов, являются два бензольных кольца, соединенных эфирной связью, то есть дифениловое ядро. Действие йодтиронинов обусловлено электронной конфигурацией этого ядра, которая зависит от способности группы OH, J и боковой цепи принимать и отдавать электроны (227). Это доказывается тем, что в структуре тиронинов — OH в положении 4' может быть замещен — OCH₃, а йод в положениях 3,5 и 3',5' — бромом или хлором. Боковая цепь может быть замещена остатком пировиноградной, аминокислотной, пропионовой



и других кислот. Во всех этих случаях гормональная активность сохраняется. Если же заменить эфирную связь между ароматическими ядрами на иную, она исчезает. Биологическая активность тироксина зависит от равновесия между фенольной и хиноидной формами молекулы. Окисленная форма в виде иона оксония связывается с катионообменным аппаратом клетки (379).

Тиреоидные гормоны оказывают свое действие на организм, изменяя окислительное фосфорилирование, возбудимость вегетативных центров, активность ферментов, обмен нуклеиновых кислот, обмен витаминов, содержание сульфгидрильных групп в белках и ферментах.

Усиление обмена веществ при тиреотоксикозе объясняют тем, что тироксин и особенно трийодтиронин повышают потребление кислорода тканями (376) и разобщают процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях (400). Разобщая процессы окислительного фосфорилирования, тиреоидные гормоны способствуют тепловой адаптации организма. Окислительное фосфорилирование в митохондриях печени нормальных крыс, которые подвергались охлаждению, было ниже, чем у охлаждавшихся тиреоидэктомированных крыс (152).

По мнению G. Maley и H. Lardy (395), тиреоидные гормоны принимают участие в процессе окислительного фосфорилирования между НАД·Н₂ и цитохромами. I. и M. Bronk считают (226), что тиреоидные гормоны влияют на транспорт электронов в дыхательной цепи. После тиреоидэктомии в митохондриях печени снижается активность дегидрогеназ, связанных с НАД, и цитохромов а₃, в и с.

Тиреоидные гормоны скорее изменяют функциональную целостность оболочек митохондрий, чем непосредственно влияют на процесс окислительного фосфорилирования (51), они способствуют «утечке» НАД·Н₂ из митохондрий (379). Замечено, что при набухании митохондрий из них освобождается белок. Содержание этого белка в митохондриях увеличивается после тиреоидэктомии (226) и уменьшается при введении тиреоидных препаратов (311).

Митохондрии при инкубации с тироксином или йодом набухают и часть тироксина адсорбируется на их поверхности. После добавления АТФ такие митохондрии сокращаются. С. А. Нейфах считает (112), что сокращение

и набуханию митохондрий
разные активности. На
в их оболочках. На
АТФ, а сокращение
влияние на течение
тиреоидные гормоны
веществ (493). Так
АТФ у гипертиреоидизма
ние НАДФ и НАДФН
Влияние тироксина
ный характер (25).
новый обмен, усиливается
самым повышается
можно, вследствие у
при усилении метаболизма
быть тирамин, фенилэтиламин
способные оказывать влияние
стему.

Некоторые данные
тиреоидные гормоны
центральную нервную систему
ным под продолговатый мозг
нарушается терморегуляция
к гиперметаболическому состоянию
но устранить влияние
большие дозы люминального
центрального действия
ретикулярно-гипоталамической
циальные образования
манию, тироксин может
ты путем прямых нервов
но, способствуя секреции
Благодаря влиянию тироксина
ральную нервную систему
вается к изменению
существования, когда
для получения, когда
вительность ретикулярно-гипоталамической
реоидным гормонам
регуляцию организмов
Определенное значение
ных гормонов имеет
гемато-энцефалический барьер

и набухание митохондрий связано с изменением конфигурации актомиозиноподобного белка, который находится в их оболочках. Набухшие митохондрии проницаемы для АТФ, а сокращенные — почти непроницаемы. Оказывая влияние на течение окислительного фосфорилирования, тиреоидные гормоны изменяют интенсивность обмена веществ (493). Так, в связи с уменьшением образования АТФ у гипертиреоидных животных снижается содержание НАДФ и НАДФ · Н₂ в печени (51).

Влияние тироксина на нервную систему носит вторичный характер (25). Первично тироксин действует на тканевый обмен, усиливая окислительные процессы. Тем самым повышается возбудимость нервной системы, а возможно, вследствие увеличения продуктов распада белков при усилении метаболизма. Этими продуктами могут быть тирамин, фенилацетиламин и другие вещества, способные оказывать влияние на вегетативную нервную систему.

Некоторые данные позволяют утверждать, что тиреоидные гормоны воздействуют непосредственно на центральную нервную систему. У животного с перерезанным под продолговатым мозгом спинномозговым стволом нарушается терморегуляция и исчезает чувствительность к гиперметаболическому действию тироксина (159). Можно устранить влияние тироксина, вводя животному большие дозы люминала, так как «местом приложения» центрального действия тиреоидных гормонов являются ретикулярно-гипоталамическое и бульбарно-протуберанциальные образования. Действуя на ретикулярную формуляцию, тироксин может вызывать периферические эффекты путем прямых нейро-вегетативных связей или косвенно, способствуя секреции адреналина (13).

Благодаря влиянию тиреоидных гормонов на центральную нервную систему организм быстро приспосабливается к изменениям температуры и к другим условиям существования, когда требуется усиление обмена веществ для получения необходимой энергии. Выраженная чувствительность ретикулярной активирующей системы к тиреоидным гормонам обеспечивает адаптационную саморегуляцию организма.

Определенное значение в механизме действия тиреоидных гормонов имеет изменение ими проницаемости гемато-энцефалического барьера — ГЭБ (175). Если

у здоровых кроликов, которым вводились P^{32} и Ca^{45} , радиоактивность коры мозга была равной 5,4% общей радиоактивности, то у кроликов с тиреотоксикозом — 14,6%, а радиоактивность продолговатого мозга была соответственно равна 8,2 и 19,5%. Следовательно, функциональные расстройства центральной нервной системы при тиреотоксикозе у людей могут быть обусловлены проникновением в мозг токсических веществ вследствие повышения проницаемости ГЭБ.

Сопоставляя данные повышения проницаемости мембран митохондрий с данными повышения проницаемости ГЭБ под влиянием тиреоидных гормонов и их действия на ретикулярную формацию, можно предположить, что и в последнем случае изменяется проницаемость мембран нервных клеток. Нервные клетки становятся более чувствительными к действию различных веществ, например к ацетилхолину или адреналину. В конечном счете механизм центрального и периферического действия тиреоидных гормонов может оказаться одним и тем же, а именно: действием на проницаемость мембран.

Тиреоидные гормоны изменяют активность многих ферментов. Они повышают активность амилазы, кислой фосфатазы, АТФ-азы, цитохромоксидазы, аргиназы, холинэстеразы и оксидаз аминокислот. У крыс с явлениями гипертиреозидизма в печени увеличивается содержание 3-фосфоглицероксидазы, малатдегидрогеназы, сукциндегидрогеназы (207), лактатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (456). У крыс и мышей активность глюкозо-6-фосфатазы печени под влиянием тиреоидина и больших доз трийодтиронина увеличивается на 50% (250) и повышается ее содержание в ядрах и микросомах печени (55). Но *in vitro* тироксин не активизирует глюкозо-6-фосфатазу. Кроме того, тиреоидные гормоны повышают активность цитохрома *c* в сердце, почках, мышцах и печени, а также пируватдегидрогеназы мозга, ксантиноксидазы печени, липазы сыворотки, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы печени, гексокиназы мышц и мозга (448). Тироксин усиливает пентозо-фосфатное окисление глюкозы (418) и способствует повышению синтеза аланина из пирувата и аммиака в печени, то есть активизирует оксидазу аминокислот (4). После введения тироксина у кроликов повышается активность гексокиназы эритроцитов (77).

Тиреоид
геназы (3
в мозговой
Существует
ферментов
Под влия
чение фосф
крысам тир
ровой ткани
мии снижае
ток печени.
шается в 1,5
В коре м
чительно ув
РНК. Тирео
головного м
Тиреоидн
с комплекса
вии гуанизи
реозе амин
печени не ак
Индукция
тироксин
i-РНК (471)
вуют с боль
(502). Таки
ность ДНК.
Под влия
потребность
D, E, ускор
и увеличива
в организме
сикозе возни
жировых деп
У больных
центрация ти
в моче. Пос
и моче норм
появлением
кислоты. Явл
добавлении
эффект объяс
способствую
4 Зак. 627

Тиреоидные гормоны снижают активность трансгидрогеназы (313), холинэстеразы и сукциндегидрогеназы в мозговой ткани (387), а также цистиндесульфуразы. Существует зависимость между изменением активности ферментов и содержанием нуклеиновых кислот.

Под влиянием тиреоидных гормонов ускоряется включение фосфора в нуклеиновые кислоты. После введения крысам тироксина увеличивается количество РНК в жировой ткани эпидидимиса и в почках. После тиреоидэктомии снижается активность РНК-полимеразы в ядрах клеток печени. В результате инъекции тироксина она повышается в 1,5—2 раза (532).

В коре мозга крыс с явлениями гипотиреоза относительно увеличивается содержание ДНК и снижается РНК. Тиреоидные гормоны усиливают синтез РНК в коре головного мозга (476).

Тиреоидные гормоны ускоряют перенос аминокислот с комплекса аминоксил-*t*-РНК на рибосомы в присутствии гуанизинтрифосфата и HS-глутатиона. При гипотиреозе аминокислоты в надосадочной жидкости гомогената печени не активируются (456).

Индукция синтеза α -глицерофосфатдегидрогеназы тироксином осуществляется в результате образования *i*-РНК (471). При этом тиреоидные гормоны взаимодействуют с большим числом связывающих площадок гистона (502). Таким образом, усиливается матричная активность ДНК.

Под влиянием тиреоидных гормонов увеличивается потребность организма в витаминах А, В₁, В₃, В₆, В₁₂, С, D, Е, ускоряется превращение каротина в витамин А и увеличивается накопление рибофлавина. Недостаток в организме жирорастворимых витаминов при тиреотоксикозе возникает, по-видимому, вследствие разрушения жировых депо (14).

У больных тиреотоксикозом определяется низкая концентрация тиамина в крови и повышенные количества его в моче. После операции содержание тиамина в крови и моче нормализуется. Гипертиреозидизм сопровождается появлением признаков гиповитаминоза пантотеновой кислоты. Явления гипертиреоза у крыс ослабляются при добавлении в пищу пантотеновой кислоты. Подобный эффект объясняется превращением этого витамина (чему способствуют тиреоидные гормоны) в КоА, ускоряя тем

самым цикл трикарбоновых кислот. Тироксин увеличивает содержание КоА в результате обеспечения его синтеза энергией. В свою очередь, КоА повышает активность тиреоидных гормонов тем, что образующиеся из них в клетках уксуснокислые производные активируются, соединяясь с КоА (436).

Эффективность действия тиреоидных гормонов зависит от обеспеченности организма витамином С (182). У морских свинок при авитаминозе С снижается содержание йода в щитовидной железе и увеличивается выделение йода с калом и мочой. При этом функция щитовидной железы сильнее угнетается 6-метилтиоурацилом. С одной стороны, у людей с признаками гипертиреоза уменьшается содержание витамина С в тканях (24), а с другой — при поражениях щитовидной железы нарушается обмен витамина С (35).

Витамин В₁₂ защищает организм от токсического действия тироксина (20). Он предохраняет кур от явлений гипертиреоза при скармливании им препаратов щитовидной железы (14) и полностью противодействует возникновению тиреотоксического состояния у цыплят, получавших с пищей йодированный казеин (31). Полагают, что при этом витамин В₁₂ восстанавливает сниженное окислительное фосфорилирование.

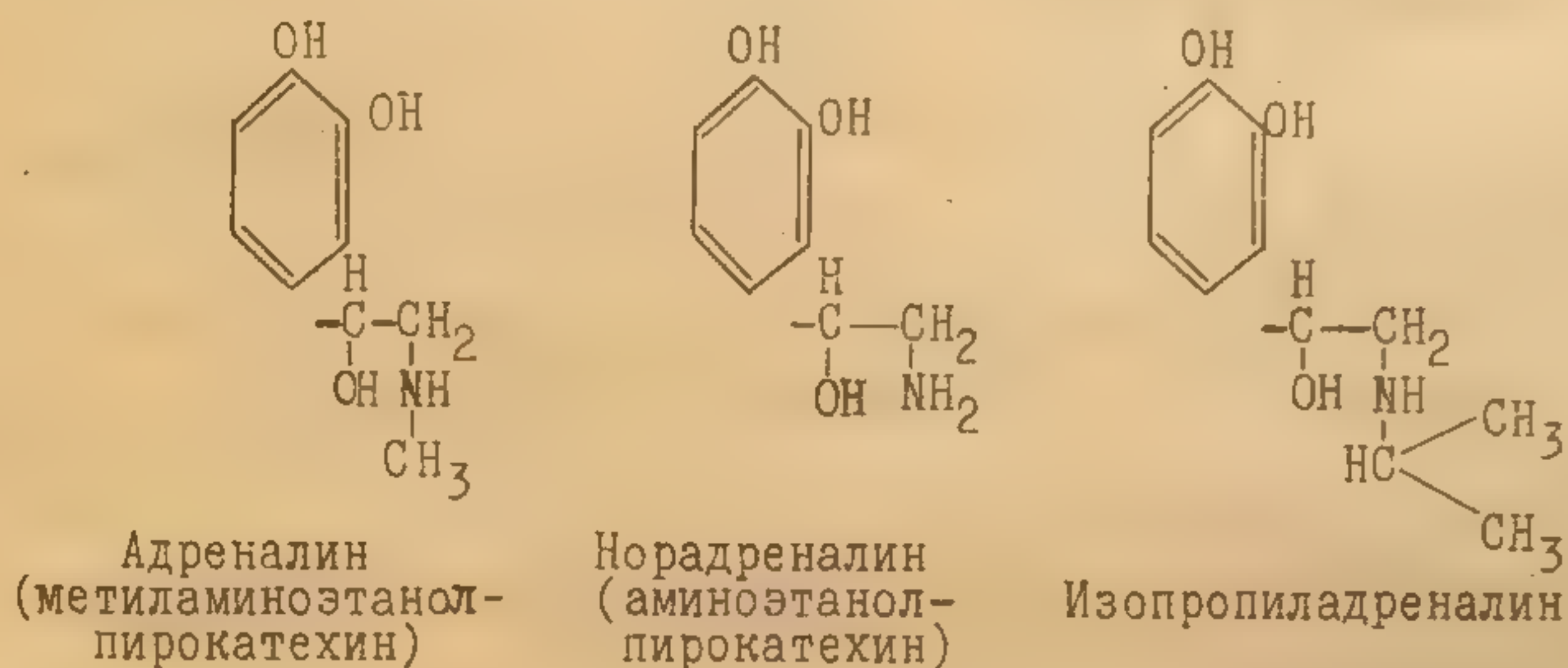
Под действием тиреоидных гормонов в тканях увеличивается количество сульфгидрильных групп и повышается активность таких тиоловых ферментов, как гексокиназа, цитохромоксидаза, цитохром с. HS-группы появляются в белках во время превращения цистина в цистеин и при деметилировании метионина с образованием гомоцистеина. Кроме того, тироксин повышает реакционную способность сульфгидрильных и дисульфидных групп белковых молекул. Активированные сульфгидрильные группы способны окисляться в S-S-группы, а дисульфидные группы восстанавливаются глутатионом в HS-группы (43). Например, у гипертиреоидных крыс повышена активность оксидазы L-аминокислот, причем в молекулах этого фермента заметно увеличено количество HS-групп (2).

В результате активации сульфгидрильных и дисульфидных групп белков возрастает интенсивность реакций окисления и восстановления и, как следствие, — усиливается поглощение кислорода тканями. Пока тонкий ме-

механизм воздействия тироксина на S-S и HS-группы не выяснен. Возможно, что он заключается в присоединении тироксина к молекуле белка (42).

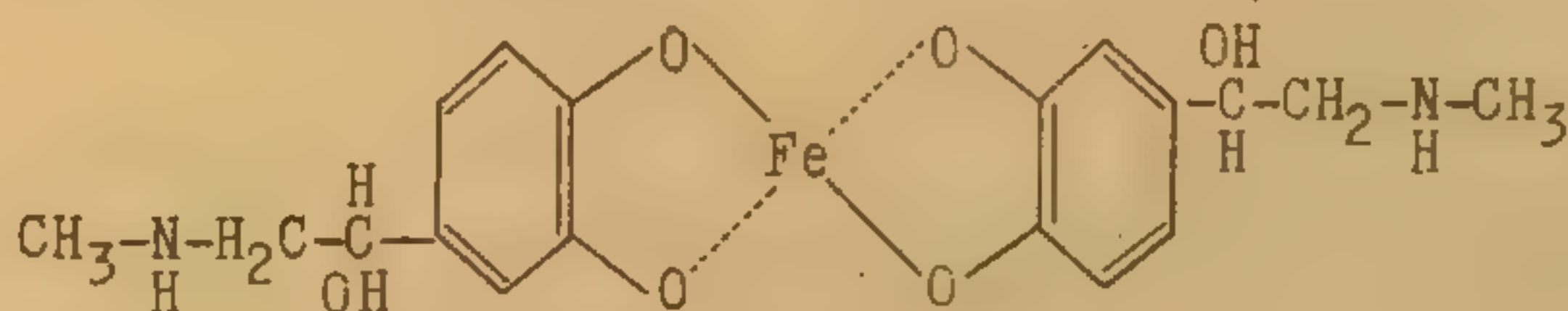
ГЛАВА 2 КАТЕХОЛАМИНЫ

Катехоламины являются производными пирокатехина. К ним относятся два гормона мозгового слоя надпочечников: адреналин и норадреналин. Кроме них в надпочечниках человека, обезьян и кошек обнаружен в небольшом количестве изопропиладреналин.



Катехоламины имеют сопряженную систему двойных связей и способны образовывать семихиноны и хиноны (166). В организме адреналин существует как ион четвертичного аммониевого основания адреналиния. В щелочной и нейтральной среде адреналин быстро окисляется, особенно в присутствии ионов тяжелых металлов. Его бесцветные растворы приобретают красно-коричневую окраску.

Адреналин способен образовывать комплексные соединения с железом, в которые входят две молекулы адреналина и один атом железа (385):



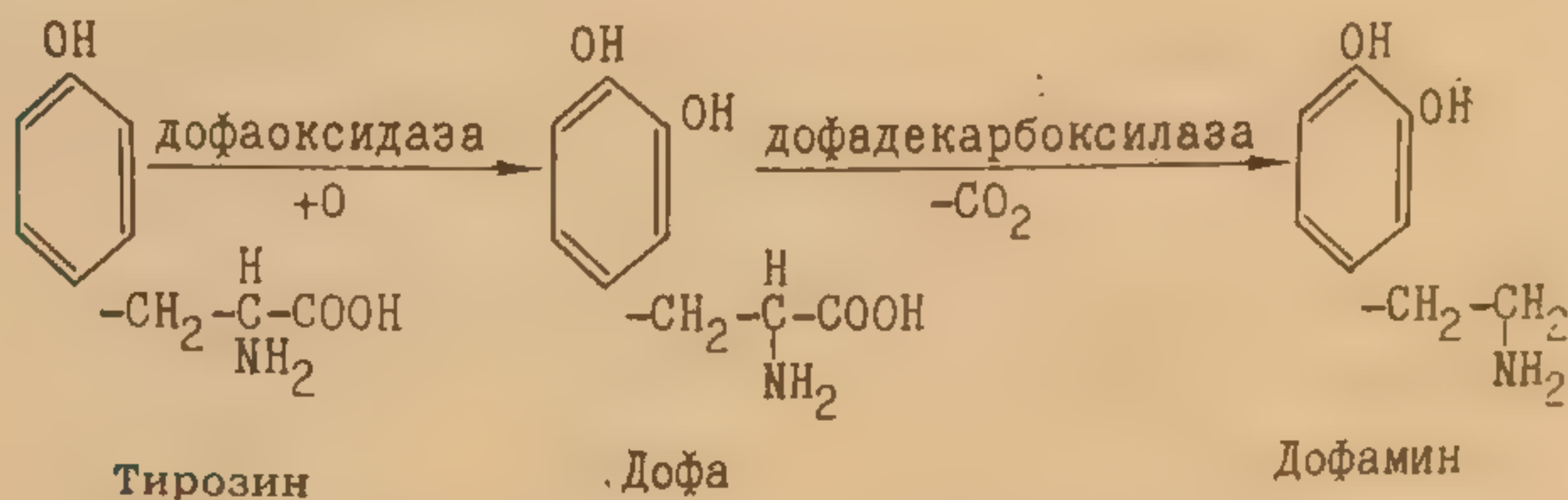
Катехоламины — очень активные соединения. Они действуют в очень больших разведениях. Уже при концентрации адреналина в крови $1 : 10^9$ появляется физиологический эффект. В венозной крови человека в норме содержится $0,4 \pm 0,2$ мкг/л адреналина и $2,1 \pm 1,3$ — норадреналина (14).

В тканях и в крови адреналин составляет только 10% всех катехоламинов, но в мозговом слое надпочечника его больше, чем других катехоламинов. В 1 г мозгового слоя надпочечников содержится 0,09 мг норадреналина, 0,49 мг адреналина и следы изопропиладреналина (14).

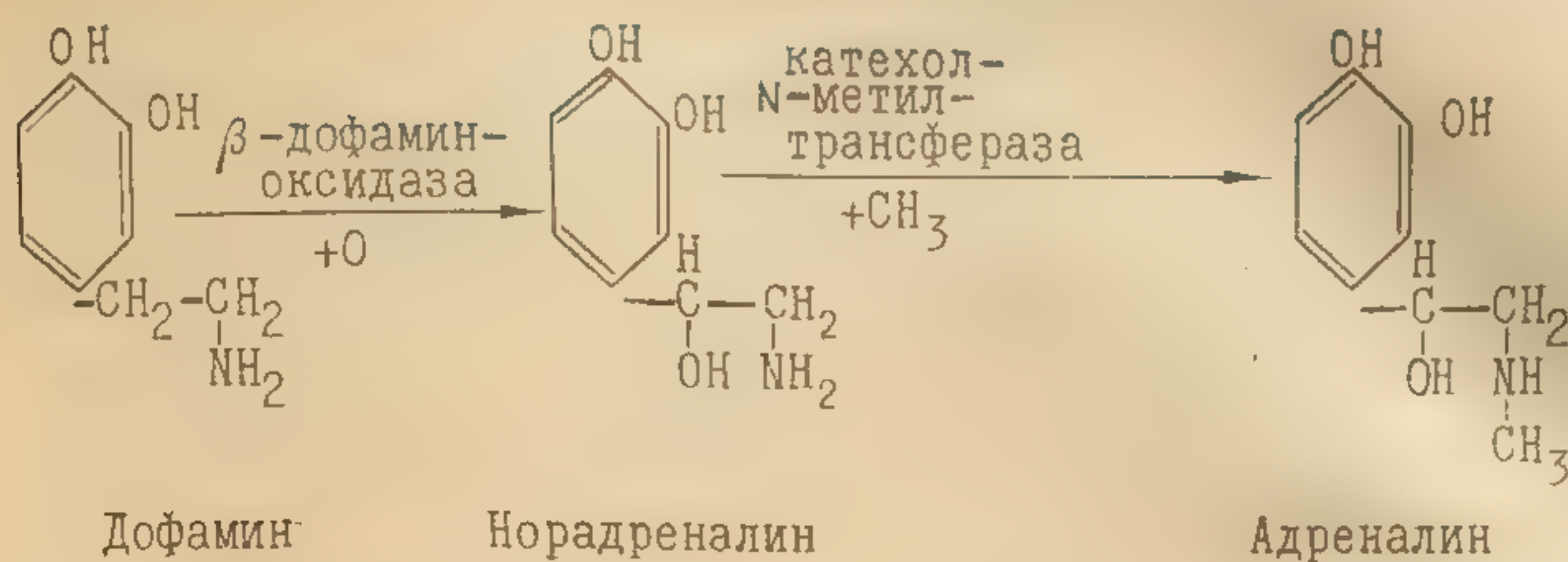
Биосинтез катехоламинов

Адреналин и норадреналин синтезируются в митохондриях феохромоцитов мозгового слоя надпочечников (381), а также (норадреналин) — в специальных клетках (322). Кроме того, катехоламины возникают в клетках хромофинной системы, расположенной вдоль цепи симпатических ганглиев. Они накапливаются в виде солей с АТФ в окончаниях нервных волокон, в мозгу и в щитовидной железе. В нервах, вегетативных ганглиях и в головном мозгу обнаруживается норадреналин, в надпочечниках — адреналин и другие амины.

Во время биосинтеза катехоламинов вначале из тирозина под действием дофаоксидазы возникает 3,4-диоксифенилаланин (ДОФА), который декарбоксилируется дофадекарбоксилазой, и появляется 3,4-диоксифенилэтиламин (дофамин).



При введении ОН-группы в β-положение боковой цепи дофамина образуется норадреналин, а при N-метилировании норадреналина возникает адреналин (166).



В надпочечниках адреналин и дофамин обнаружены в больших хромаффинных гранулах клеток мозгового слоя. Норадреналин был найден в микросомах (439). В сердечной мышце кроликов содержится почти исключительно норадреналин (165). Исследованиями различных областей центральной нервной системы было установлено, что в них находятся норадреналин и продукты его окисления, но адреналина нет (106).

Катехоламины могут появляться не только в мозговом слое надпочечников, но и в различных тканях. При инкубировании срезов подкорковой области мозга крыс в присутствии АТФ, НАДФ · Н₂ и тирозина синтезируется небольшое количество ДОФА, дофамина, норадреналина и адреналина. Катехоламины обнаруживаются также при инкубации суспензии микросом печени кролика с тирозином и тирамином в присутствии НАДФ · Н₂ или НАД · Н₂. В крови находится только 20% образуемого норадреналина. Остальные 80% синтезируются в сердце, симпатической нервной системе и других органах. Поэтому при удалении мозгового слоя надпочечников в организме животных не наступает опасных для жизни нарушений (361).

Для синтеза адреналина в надпочечниках имеет значение аскорбиновая кислота. После введения больших доз ее морским свинкам концентрация адреналина в надпочечниках увеличивается (182). При скорбуте содержание адреналина в надпочечниках уменьшается.

Количество катехоламинов в крови, главным образом адреналина, повышается при возбуждении симпатической нервной системы. Содержание норадреналина повышается, когда снижается кровяное давление (104).

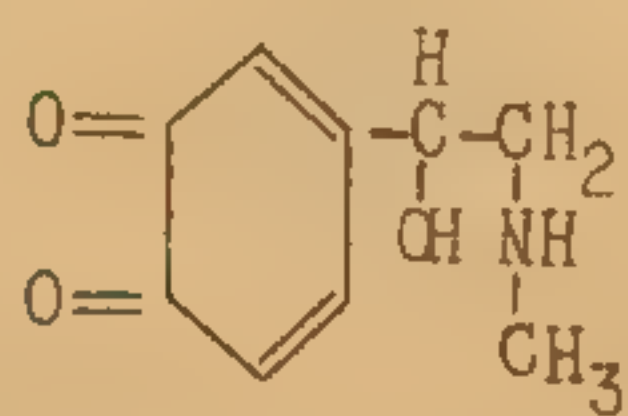
Обмен катехоламинов

Возникшие путем биосинтеза катехоламины быстро подвергаются протеидизации, хиноидному окислению, метоксилированию, аминоксидазному окислению, образованию парных соединений с серной и глюкуроновой кислотами (166) (см. рис. 4).

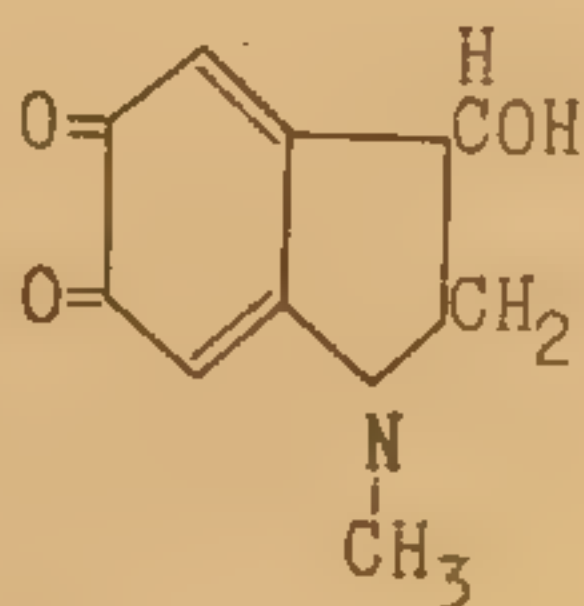
Во время протеидизации образуются комплексы катехоламинов с белками. В одних случаях может произойти «протеидизация инаktivирования», в других — «функциональная протеидизация», когда гормон становится активным после соединения с белком в плазме крови, эритроцитах и в белковых гранулах надпочечников. Эти соединения необходимы для предохранения катехоламинов от окисления, для их переноса (196) и предохранения сердечно-сосудистой системы от резких изменений (98). Кроме белков, катехоламины могут связываться с аминокислотами (14).

При хиноидном окислении образуются семихиноны и ортохиноны, которые затем превращаются в адренохром, лейкоадренохром и адренолютин. Этот путь превращений катехоламинов изучался в течение длительного времени А. М. Утевским и его сотрудниками. Они установили, что в надпочечниках содержится преимущественно адреналин, а в других органах — продукты его превращения (72).

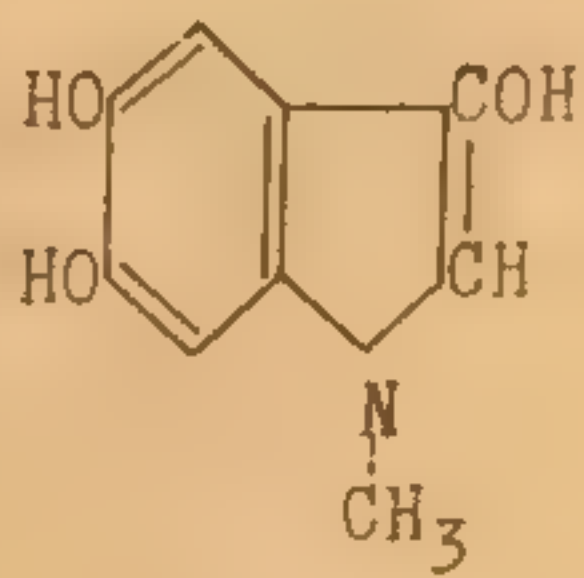
При окислении катехоламинов по хиноидному типу под действием пирокатехиноксидазы (14) вначале возникает дегидроадреналин, а из норадреналина — дегидронорадреналин (309). Затем из них путем циклизации возникают адренохром (норадренохром) и адренолютин (норадренолютин).



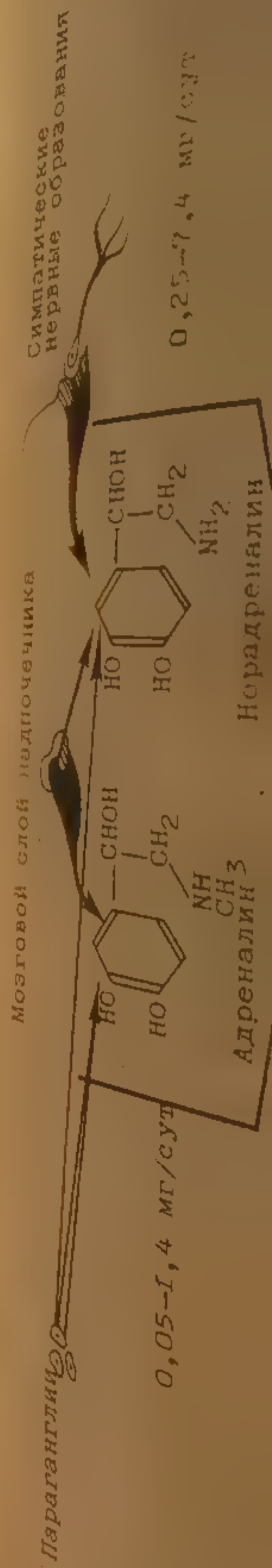
Дегидроадреналин



Адренохром



Адренолютин



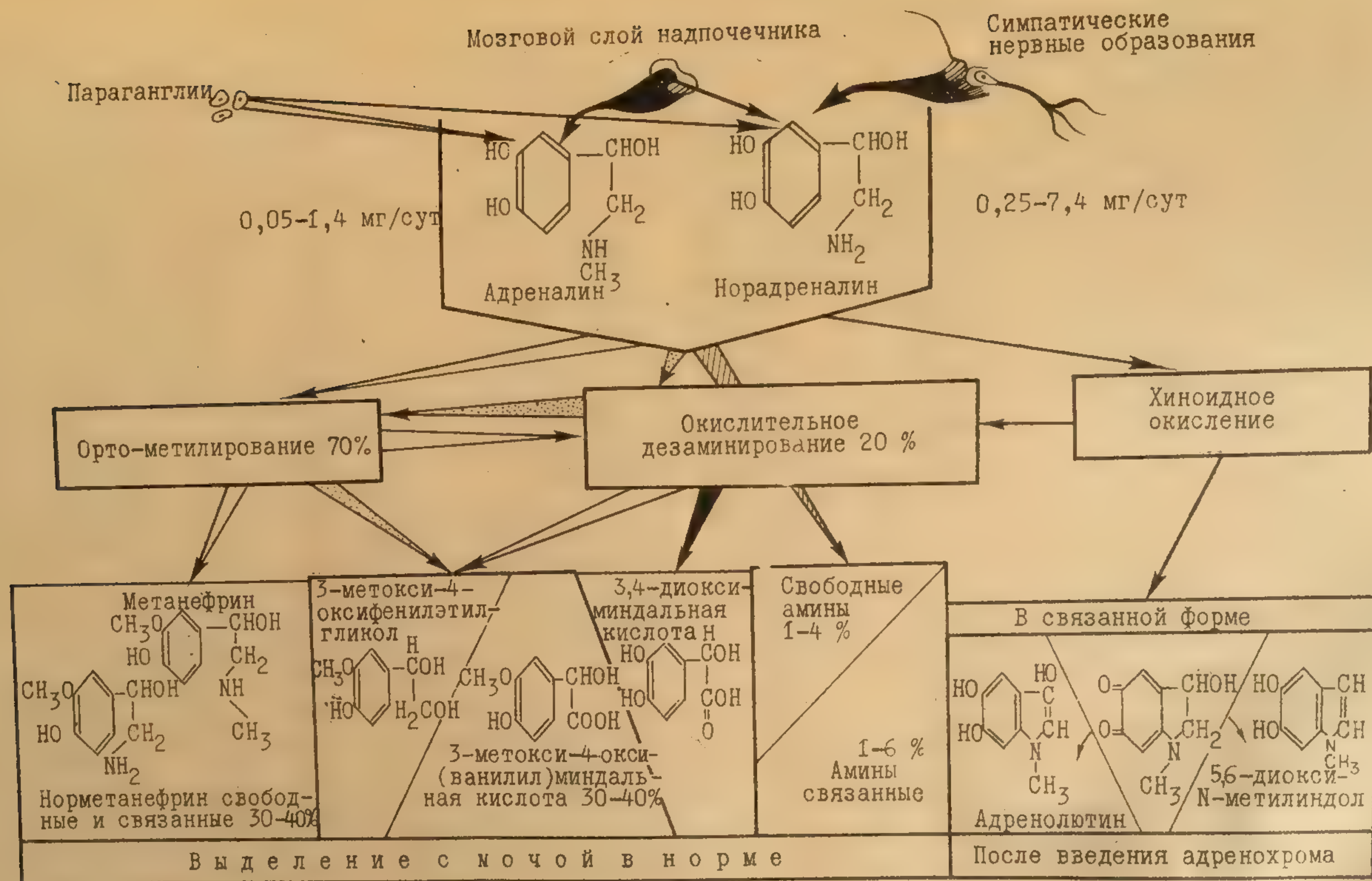
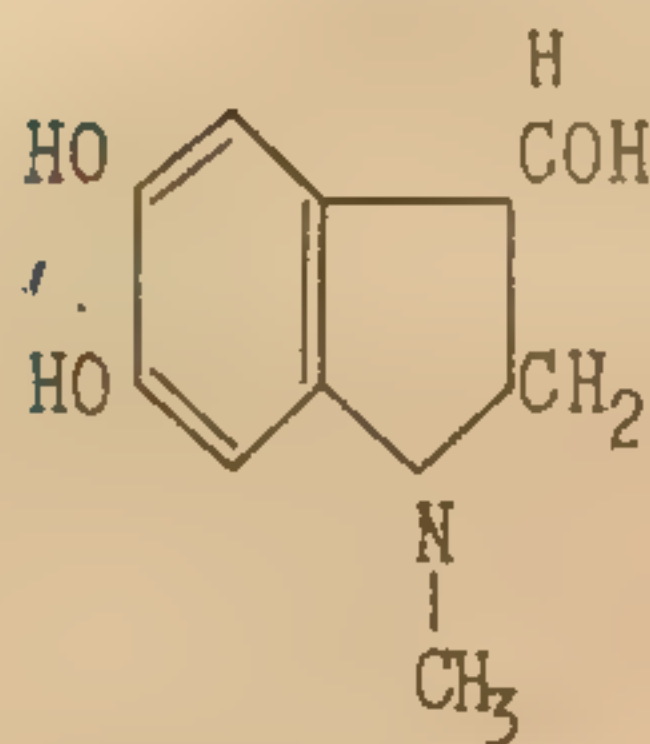
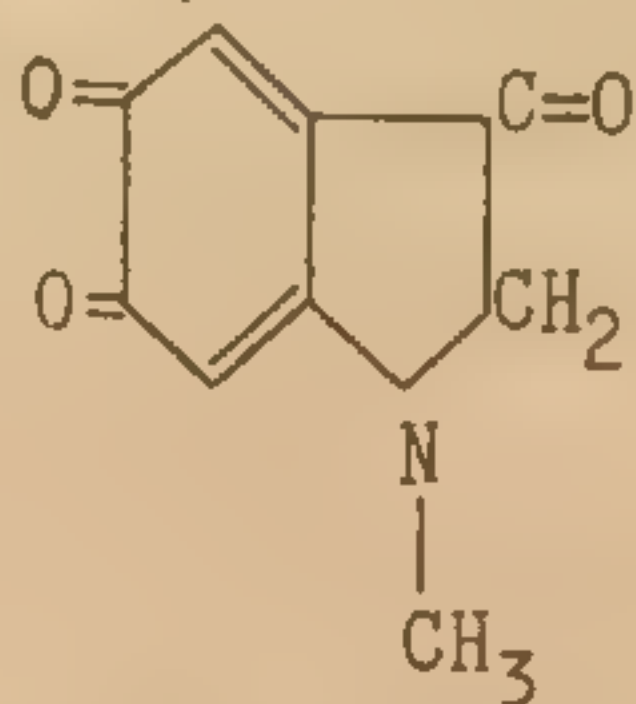


Рис. 4. Основные пути обмена и выведения катехоламинов (по В. В. Меньшикову и А. Л. Мясникову).

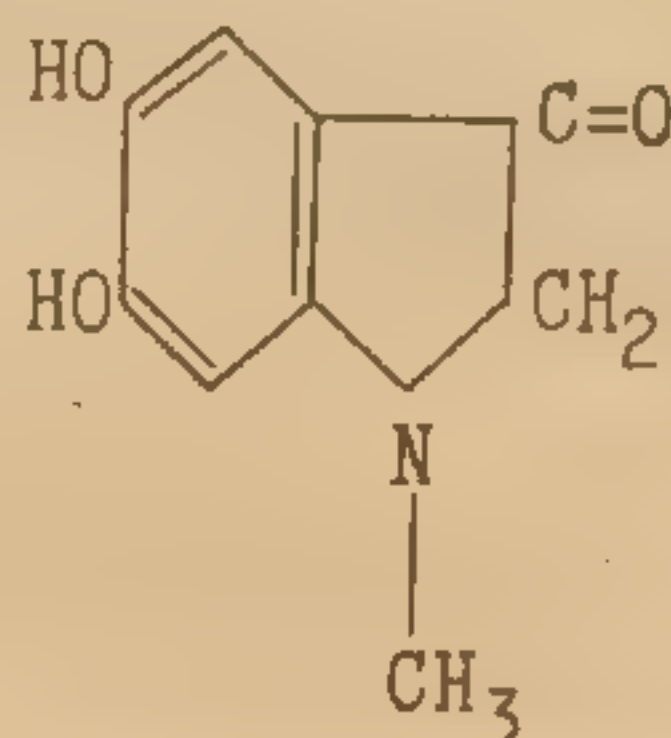
Адренохром не обладает фармакологическим действием, свойственным адреналину, но участвует в некоторых окислительных процессах как биокатализатор, например в окислении промежуточных продуктов обмена углеводов. Он влияет также на функцию холинэстеразы и аденозинтрифосфатазы (165). Кроме адренохрома из дегидроадреналина возникает оксоадренохром. Восстанавливаясь при участии $\text{НАД} \cdot \text{H}_2$, эти соединения превращаются в бесцветные лейкосоединения: лейкоадренохром и лейкооксоадренохром.



Лейкоадренохром

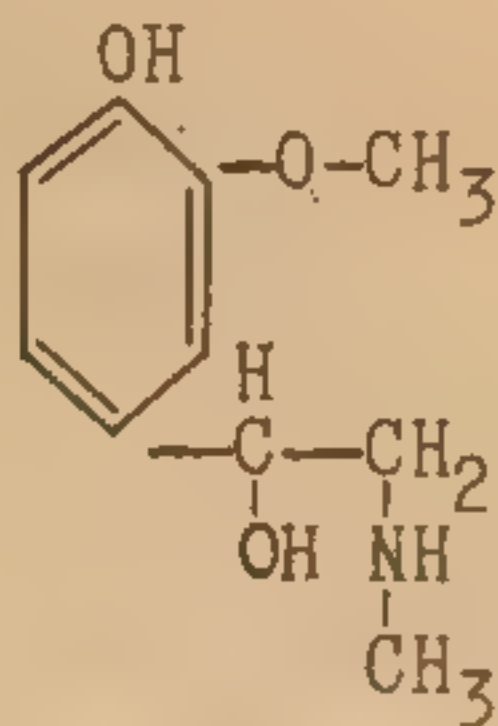


Оксоадренохром

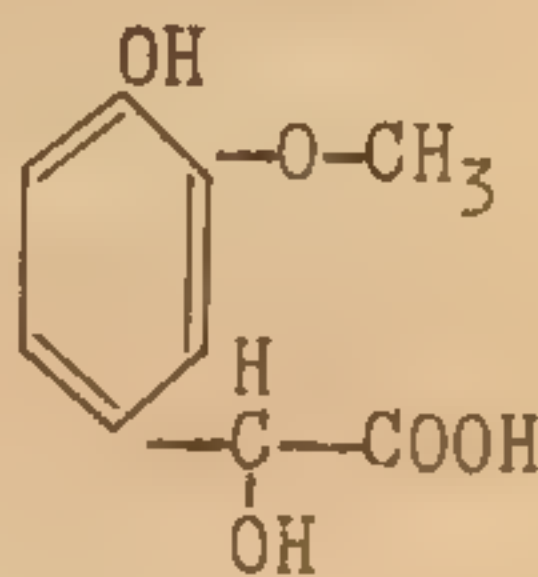


Лейкооксоадренохром

Под действием пирокатехин-о-метилтрансферазы из катехоламинов образуются 3-о-метиладреналин (метанефрин) и 3-о-метилнорадреналин (норметанефрин). Эти соединения с помощью моноаминоксидазы превращаются в 3-о-метокси-4-оксиминдальную или ванилил-миндальную кислоту.

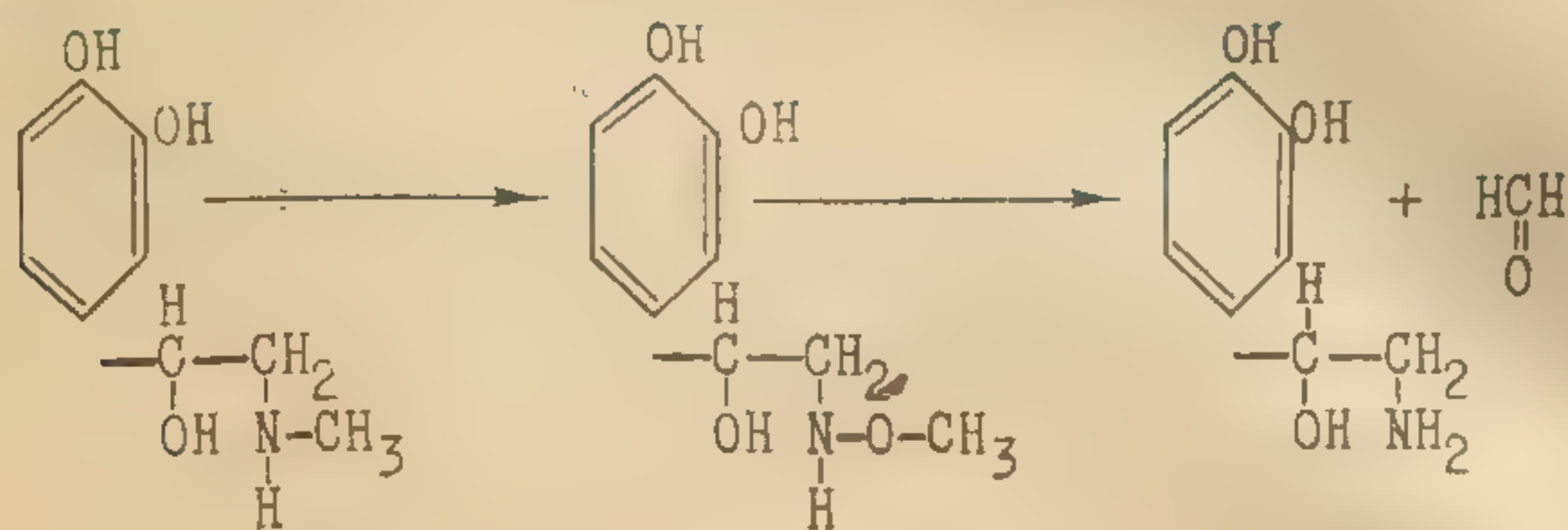


Метанефрин



Ванилил-миндальная кислота

При аминоксидазном окислении от катехоламинов отщепляется аммиак или метиламин. В этот процесс вовлекаются не только адреналин и норадреналин, но



и продукты их метоксилирования (14). Адреналин и метанефрин вначале подвергаются деметилированию.

Затем, в результате дезаминирования моноаминоксидазой, из адреналина и норадреналина образуется 3,4-диоксиминдальная кислота, а из дофамина — пирокатехинуксусная кислота (218).

Катехоламины и продукты их дезаминирования, окисления и метоксилирования в виде глюкуронидов, которые образуются в печени, выделяются с мочой. В моче обнаружены глюкурониды норадреналина, адреналина, ванилил-миндальной кислоты, метанефрина, норметанефрина. Адреналин может быть в моче и в свободном виде, особенно при физической работе и после возбуждения (166).

За сутки человек выделяет с мочой около 15 мкг адреналина и 30 мкг норадреналина (135). Т. Л. Соркс определил, что в суточном количестве мочи находится: дофамина — 300 мкг, норадреналина — 40, адреналина — 15 и метанефрина — 100 мкг.

Влияние катехоламинов на обмен веществ

Потребность организма в катехоламинах возникает в том случае, когда включаются приспособительные реакции, срочно мобилизуются ресурсы (166) и повышается основной обмен (522).

Катехоламины влияют на углеводный, жировой и белковый обмены.

Адреналин вызывает гипергликемию, активируя гликогенолиз в печени (19). Однако содержание гликогена в печени при этом почти не уменьшается, а иногда даже увеличивается. С. и G. Cori (245) предположили, что увеличение количества гликогена в печени и гипергликемия происходят за счет гликогена мышц, под влиянием адре-

налина, превращающегося в молочную кислоту, из которой в печени синтезируется гликоген. В дальнейшем было выяснено, что концентрация сахара в крови и количество гликогена в печени увеличиваются также вследствие усиленного образования сахара из жиров.

Кроме того, адреналин повышает содержание глюкозы в тканях и усиливает включение C^{14} из C^{14} -глюкозы в CO_2 (539). При этом в волокнах мышц повышается содержание глюкозомонофосфата. Адреналин также повышает интенсивность обмена веществ и потребление глюкозы нервной тканью (86).

В сердечной мышце адреналин уменьшает содержание гликогена, способствует накоплению молочной кислоты и препятствует поглощению сердечной мышцей глюкозы (126). Накопление молочной кислоты в сердечной мышце обусловлено анаэробным распадом гликогена. Уменьшение способности поглощать глюкозу объясняется тем, что потребность сердечной мышцы в энергии углеводы покрывают только на 35%, а остальные 65% энергии возникают при сгорании жирных кислот.

Гликогенолитическое действие норадреналина в печени в 6—8 раз слабее, чем у адреналина. В скелетных мышцах норадреналин в малых и средних дозах увеличивает содержание гликогена, а в больших дозах — несколько снижает (22).

Адреналин повышает липолитическую активность жировой ткани, в которой образуются свободные жирные кислоты, используемые как энергетический материал. В результате введения адреналина в крови кроликов в 1,5—2 раза повышается содержание общих липидов, при этом увеличивается количество свободных жирных кислот, триглицеридов, холестерина и липопротендов (434). Таким образом, адреналин способствует мобилизации жиров (522). У крыс с удаленной мозговой частью надпочечников освобождение жирных кислот из жировой ткани снижено, но после введения адреналина резко повышается (454). Увеличение свободных жирных кислот в крови вызывает не только адреналин, но и норадреналин (539).

Установлено также влияние адреналина на белковый обмен. После введения адреналина значительно ускоряется рост животных и усвоение азота в их организме, но не изменяется интенсивность отложения жиров (250).

Различия в действии катехоламинов и продуктов их превращений

Адреналину свойственна преимущественно гормональная функция, норадреналину — медиаторная (66). Адреналин усиливает функции всех органов, иннервируемых симпатической нервной системой, а норадреналин способствует передаче возбуждения к этим органам. Адреналин и норадреналин ускоряют окислительные процессы в сердце (126). Однако норадреналин является самостоятельным гормоном, который обеспечивает постоянство кровяного давления и регулирует сосудистый тонус (165). Это действие для норадреналина является основным, в противоположность адреналину. Норадреналин, в отличие от адреналина, не повышает минутного объема сердца и не увеличивает частоту сердечных сокращений. Он вызывает у человека заметную брадикардию и повышает кровяное давление (336). На вегетативные реакции и обменные процессы норадреналин действует слабее, чем адреналин (14).

Дофамину свойственны черты самостоятельного «локального» гормона, играющего в деятельности центральной нервной системы не менее важную роль, чем адреналин и норадреналин (233). В подкорковых узлах серого вещества мозга, которые образуют часть экстрапирамидной системы, определяются большие концентрации дофамина. Это свидетельствует о том, что дофамин, возможно, является медиатором нервных импульсов в синапсах базальных ганглиев (490). Он оказывает сильное действие на синапсы в центральной нервной системе (99).

Вещества, образующиеся на различных путях превращения катехоламинов, обладают каталитическими, регуляторными и гомеостатическими свойствами (166). Появляющийся из адреналина адrenoхром, в результате реакции с коферментом глутаматдекарбоксилазы мозга, вызывает психотропный эффект (335). Повышенным количеством адrenoхрома в мозговой ткани приписывают роль создателей галлюцинаций. Из лейкоадrenoхрома может возникать адренолютин, который, как и адrenoхром, является галлюциногеном (170). Адrenoхром и адренолютин не обладают физиологическими свойствами адреналина, но влияют на некоторые ферментативные системы и на действие самого адреналина (126).

Образующийся в небольших количествах в мозговом слое надпочечников изопропиладrenalин расширяет сосуды, повышает потребление кислорода тканями и увеличивает содержание сахара в крови. На центральную нервную систему он почти не влияет, но вызывает резкую тахикардию и сильно расширяет бронхи (525).

Механизм действия катехоламинов

Способность катехоламинов действовать быстро и кратковременно зависит от того, что они соединены с АТФ внутри специальных гранул и освобождаются из них под влиянием нервных импульсов (291). Во фракции гранул головного мозга кролика содержится от 52 до 75% катехоламинов, остальные катехоламины находятся во фракции митохондрий.

Для действия катехоламинов имеют значение различные пути их обмена, их взаимодействие с ферментатическими системами и функциональными белками эффекторных органов. На организм оказывают влияние как собственно катехоламины, так и промежуточные продукты их хиноидного превращения, которые включаются в обменные процессы как катализаторы (195), изменяющие активность протеаз, эстераз, холинэстераз, АТФ-азы, ферментов гликолиза, окислительных ферментов и др. Аденохром, например, участвует в превращении яблочной и молочной кислот в щавелевоуксусную и пировиноградную (309).

Катехоламины и их производные изменяют обменные процессы в организме, активируя фосфорилазу печени и мышц, смещая ионное равновесие в тканях, изменяя окислительные процессы и концентрацию макроэргических соединений, а также взаимодействуя с SH-группами белков. Кроме того, они проявляют свое действие через АКТГ, кортикостероиды и тиреотропный гормон.

По Н. Selye (480), адреналин — одно из веществ, которые способствуют развитию состояния напряжения. Он экстренно мобилизует силы организма. С. Long и F. Fry (387) считают, что адреналин через АКТГ содействует секреции кортикостероидов. I. Vogt (519) показал, что адреналин, накапливаясь, стимулирует гипофизарно-надпочечниковую систему. Выделяющийся адреналин действует на нервные центры гипоталамуса, которые усили-

дают секреции
(470) прише
наступает «со
шается потре
вторично выз
Дальнейшими
что адреналин
секрецию АК
потребление
гипофиз — кор
ции (373).

Адреналин
и сердечных м
АМФ (501).

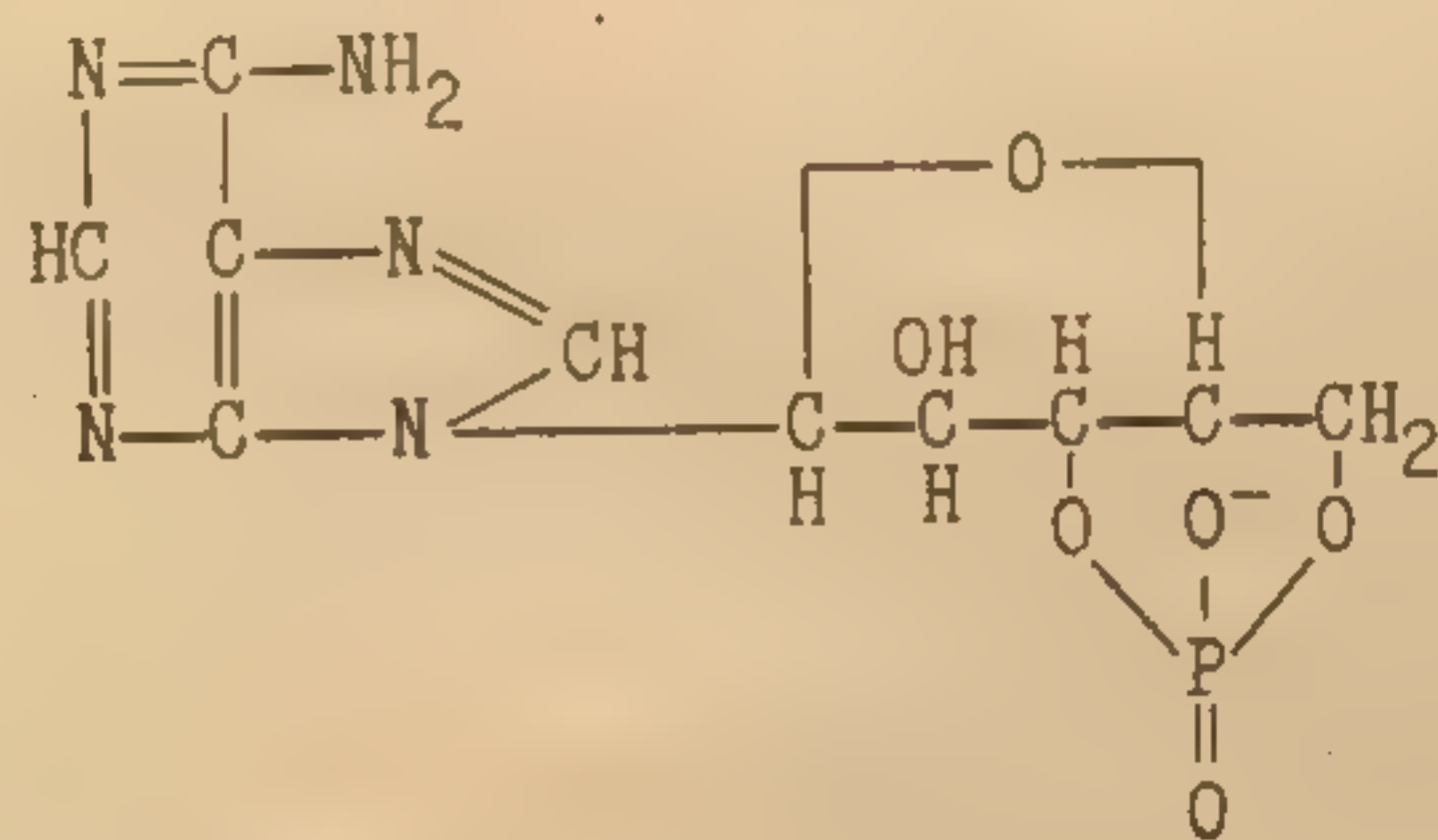
Фосфорилаз
фосфорилазы
форма имеет
собой в четвер
молекулярный
Циклическая 3'

Она возникает
по отношению к
ческим эффек
3',5'-АМФ играе
фосфорилазы, прев
расщепляет гли
Эффективнос
зависит также о
Первоначально
ских нервов при
зультате появля
химические связ

вают секрецию АКТГ (148). Однако М. Sayers с сотр. (470) пришел к выводу, что после введения адреналина наступает «состояние напряжения», при котором повышается потребление кортикостероидов тканями и этим вторично вызывается повышение потребления АКТГ. Дальнейшими исследованиями было установлено (179), что адреналин в малых дозах действительно не усиливает секрецию АКТГ и кортикостероидов, а увеличивает потребление их тканями, повышая функцию системы гипофиз — кора надпочечников по принципу саморегуляции (373).

Адреналин активирует фосфорилазу печени, скелетных и сердечных мышц, участвуя в образовании циклической АМФ (501).

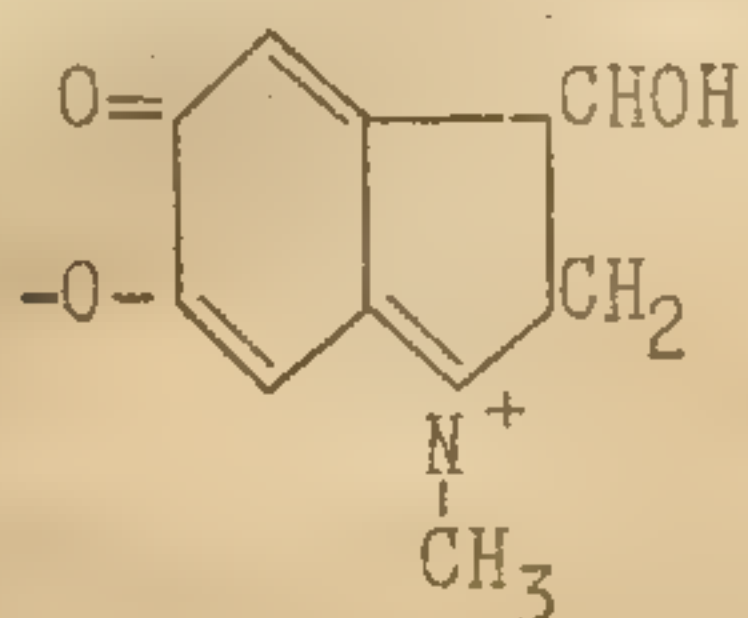
Фосфорилаза существует в двух формах: активной фосфорилазы *a* и неактивной фосфорилазы *b*. Первая форма имеет молекулярный вес 490 000 и представляет собой в четвертичной структуре тетрамер. У второй — молекулярный вес 245 000, и она является димером. Циклическая 3',5'-АМФ имеет такое строение:



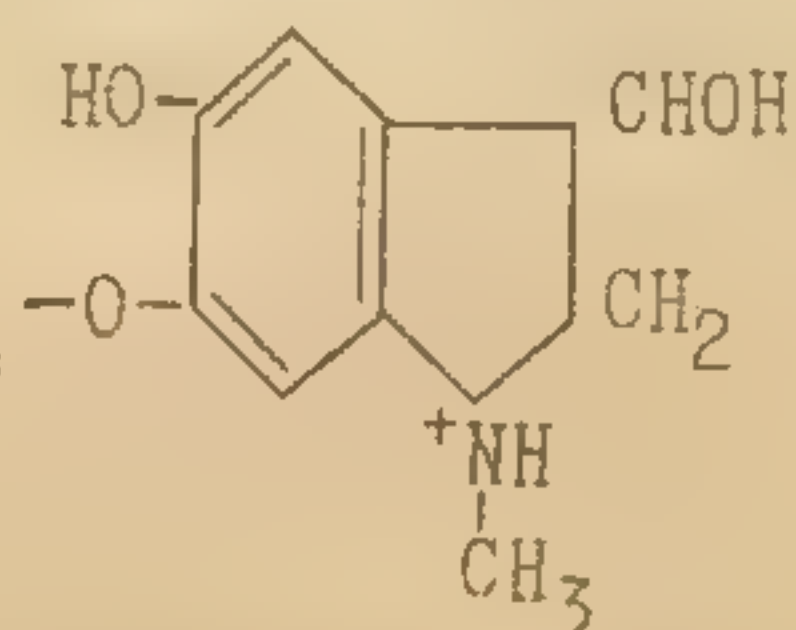
Она возникает из АТФ под действием аденилатциклазы, по отношению к которой адреналин является аллостерическим эффектором. В свою очередь, циклическая 3',5'-АМФ играет роль аллостерического эффектора фосфорилазы, превращая димер в тетрамер. Фосфорилаза *a* расщепляет гликоген до глюкозо-1-фосфата (221, 501).

Эффективность катехоламинов и их производных зависит также от смещения ионного равновесия в тканях. Первоначально оно возникает в окончаниях симпатических нервов при прохождении нервного импульса. В результате появляется свободный адреналин и возникают химические связи между нейронами или между нейроном

и клетками рабочего органа. Адrenoхром и лейкоадrenoхром, приобретая заряд, становятся цвиттерионами:



Адrenoхром



Лейкоадrenoхром

Некоторые исследователи предполагают, что в тканях существует система активной транспортировки катехоламинов. Известно, что ткани сердца, мозга и селезенки активно поглощают норадреналин, меченный тритием. По Н. Selye (480), адреналин регулирует концентрации ионов кальция и калия в клетках. W. Kukovetz et al. (369) представляют действие катехоламинов как усиление обмена катионов, главным образом ионов Na, на клеточных поверхностях. Вследствие этого изменяется поляризация мембран.

Немаловажное значение в механизме действия катехоламинов имеют сульфгидрильные группы тканевых белков. Б. Н. Манухин при изучении действия симпатических нервов и адреналина на сердце установил зависимость между эффектом, создаваемым адреналином, и количеством HS-групп в белках. HS-группы тканевых белков усиливают действие адреналина, предохраняя его от окисления и поддерживая в активном состоянии ферменты тканевого дыхания. Продукты хиноидного окисления адреналина могут связывать HS-группы. В результате угнетается активность сульфгидрильных ферментов, от которых зависит интенсивность обменных процессов, необходимых для возникновения симпатического эффекта. Это ведет к тому, что усиленные сердечные сокращения сменяются нормальными и даже ослабленными.

Адреналин, норадреналин и продукты их обмена ускоряют окислительные процессы в сердце. Адреналин повышает интенсивность обмена АТФ и КФ. В сердце при раздражении симпатических нервов АТФ образуется в результате гликолиза при угнетении пастеровского эффекта (126).

Адреналин
соединений
сокращают
ной кислот
чем в веноз
лина ее ко
(392).
Запасы
тохондриях
финной сис
ся 4—5 мо
АТФ-аза, к
В результат
содержание
Механизм
связан и с
адреналина
на образова
участвует в
он изменяет
повышает с
чения его с
процесс (408)

Адреналин изменяет концентрацию макроэргических соединений в гладких мышцах сосудов, при этом мышцы сокращаются и в них увеличивается содержание молочной кислоты. В норме в артериальной крови АТФ меньше, чем в венозной. После введения адреналина и норадреналина ее количество в артериальной крови увеличивается (392).

Запасы адреналина и норадреналина находятся в митохондриях мозгового вещества надпочечников и хромофинной системы вместе с АТФ. На 1 моль АТФ приходится 4—5 молей аминов. Под влиянием нервных импульсов АТФ-аза, которой много в надпочечниках, активируется. В результате АТФ распадается, при этом уменьшается содержание адреналина и норадреналина (353).

Механизм действия катехоламинов каким-то образом связан и с обменом нуклеиновых кислот. Способность адреналина подавлять митозы обусловлена его влиянием на образование ДНК. Предполагается, что адреналин участвует в регуляции синтеза ДНК (464). Отмечено, что он изменяет синтез транспортных РНК (255). Адреналин повышает содержание фибриногена в крови путем увеличения его образования. Актиномицин D тормозит этот процесс (408).

ГОРМОНЫ БЕЛКОВОЙ ПРИРОДЫ

В
групп
гинов
в пол
спира
стран
между
кислот
Ин
нокис
Гор
третич
фидны
групп
даются
стью. П
тиолови
вается

ИНСУЛИН

Инсу
са. Част
на, пост
руются
дистеин,
от всех а
человека
(81). По
со скор
5—8 ед/л
Обра
воток ил
Его депо
лина, при
стидина
лин выте
ном, орг
вещества
(100). С
поступает
лении но
инсулина
ливаются
5 Зак. 627



В положениях 5, 15, 18 и 21 цепь А имеет амидные группы, связанные с остатками глутаминовой и аспарагиновой кислот. В цепи В амидные группы находятся в положениях 3 и 4. Цепь В образует левозакрученную спираль, а цепь А — правозакрученную. Благодаря пространственному расположению витков пептидных цепей между карбонильными и амидными группами аминокислот появляются водородные связи.

Инсулины разных видов животных различаются аминокислотными остатками в положениях 8, 9 и 10 цепи А.

Гормональная активность инсулина определяется его третичной структурой и особенно пятичленным дисульфидным кольцом. При восстановлении дисульфидных групп инсулина в сульфгидрильные цепи А и В распадаются. Эти цепи не обладают биологической активностью. При смешивании препаратов А и В в присутствии тиоловых соединений активность инсулина восстанавливается (261).

Обмен инсулина

Инсулин образуется в β -клетках островков Лангерганса. Часть аминокислот, необходимых для синтеза инсулина, поступает в организм с пищей, а остальные синтезируются в нем. Для образования инсулина особенно нужен цистеин, на который в молекуле инсулина приходится 12% от всех аминокислот. Нормальная поджелудочная железа человека продуцирует в сутки 30—50 единиц инсулина (81). Поджелудочная железа крыс секретирует инсулин со скоростью 1,2—2,6 ед/кг/час. В ней содержится 5—8 ед/кг инсулина (195).

Образовавшийся инсулин сразу же выделяется в кровоток или депонируется в секреторных гранулах β -клеток. Его депонированию способствует цинк. Мономеры инсулина, присоединяя цинк по месту имидазольных групп гистидина в цепи В, образуют хелатные комплексы. Инсулин вытесняется из гранул β -клеток цистеином, глутатионом, органическими соединениями фосфора и другими веществами, образующими прочные соединения с цинком (100). С развитием гипогликемии из β -клеток инсулин поступает в вены поджелудочной железы. При восстановлении нормального содержания сахара в крови секреция инсулина прекращается и гранулы в β -клетках восстанавливаются.

Инсулин, будучи соединенным с α -, β - и γ -глобулинами, транспортируется кровью в ткани (104). В таком соединении он не разрушается и лучше сохраняет биологическую активность. Период полужизни инсулина- J^{131} в крови—40 минут (215). Вследствие быстрого исчезновения инсулина из кровеносного русла островковый аппарат поджелудочной железы постоянно продуцирует гормон, соответственно потреблению углеводов (104). 20% инсулина выделяется в неизмененном виде с мочой, остальные 80% — разрушаются инсулиназой печени, почек и мышц до низкомолекулярных пептидов. В ее активности важную роль играют HS-группы: восстановленный инсулин легко разрушается инсулиназой (156). Диабетогенное действие некоторых гормонов объясняется активацией инсулиназы (147). Из печени выделен пептид — ингибитор инсулиназы (88).

Инсулин также инактивируется восстановленным глутатионом. В печени обнаружен фермент, который не гидролизует цепи инсулина, а катализирует восстановление S-S-групп инсулина глутатионом (156). Кроме того, инсулин разрушается тканевыми протеазами и пептидазами. В связи с этим различают абсолютную недостаточность инсулина, вызванную уменьшением числа β -клеток или ослаблением синтеза и выделения инсулина β -клетками в кровь, и относительную недостаточность, которая может быть вызвана избыточным количеством гормонов антагонистов инсулина, повышенной активностью ферментов, разрушающих инсулин, резким увеличением количества антител к инсулину (39).

Если морским свинкам в течение нескольких месяцев вводить инсулин, то сыворотка их крови приобретает антиинсулиновые свойства. У крыс после введения 3—5 мл такой сыворотки развиваются: гипергликемия до 400 мг%, глюкозурия, кетонурия и полиурия (197).

Влияние инсулина на обмен веществ

Инсулин действует на углеводный, жировой, белковый, минеральный обмены и на процессы окислительного фосфорилирования. Кроме того, он оказывает влияние на центральную нервную систему и на функцию эндокринных желез.

Основное назначение инсулина — повышать потребле-

ние глюкозы тканями, вследствие чего понижается содержание сахара в крови. При подкожном введении инсулина гликемия снижается уже через 30 минут, становясь минимальной через 3—4 часа. Спустя 6—8 часов она восстанавливается.

Гипогликемия развивается в результате превращений глюкозы. $\frac{2}{3}$ ее количества утилизируются в печени и $\frac{1}{3}$ — в других органах и тканях (128). В тканях глюкоза или сторае́т с появлением АТФ, или из нее образуется гликоген, или синтезируются жиры (128, 150).

Инсулин влияет на проникновение сахаров в скелетные мышцы и утилизацию их там. Это было установлено в опытах на изолированной диафрагме крыс (128).

Гипергликемия, наступающая при недостаточной продукции инсулина, является следствием нарушения углеводно-фосфорного обмена в мышцах и печени (122): в мышцах понижается содержание гексозомонофосфатов и повышается количество свободной глюкозы в результате недостаточного синтеза гликогена (120). При этом содержание гликогена в печени и в мышцах находится в пределах нормы, потому что при недостатке инсулина гликоген становится более устойчивым к расщеплению (129). Инсулин уменьшает количество внутриклеточной глюкозы и соответственно увеличивает содержание глюкозо-6-фосфата (539). Он ускоряет образование гликогена из глюкозы и в меньшей степени — из фруктозы (527). При инсулиновой недостаточности синтез гликогена из глюкозы и пирувата в срезах печени прекращается. Но образование гликогена из глюкозо-1-фосфата при этом в мышцах не изменяется, а в печени даже повышается (453).

При нормальном содержании сахара в крови инсулин способствует поступлению его в ткани. При инсулярной недостаточности поступление сахара в ткани отчасти компенсируется гипергликемией. В результате у нормальных и депанкреатизированных животных глюкоза одинаково усваивается тканями, хотя у оперированных животных и возникают глюкозурия и токсические явления (480). Если содержание инсулина в организме повышено, тоже нарушается углеводный обмен. Вследствие этого у больных аденомами поджелудочной железы возникают гипогликемические судороги (59).

Влияние инсулина на жировую ткань выражается в по-

нижении мобилизации жиров из жировых депо, торможении липолиза, увеличении поглощения глюкозы жировой тканью, ускорении превращения ее в жиры, усилении синтеза высших жирных кислот из уксусной кислоты и в повышении поглощения жировой тканью жирных кислот (539).

Как инсулин в присутствии глюкозы тормозит освобождение жирных кислот из жировой ткани, можно наблюдать *in vitro*. Понижая мобилизацию жиров, инсулин тем самым предупреждает кетоацидоз (128). После введения крысам в воротную вену инсулина с глюкозой в срезах их печени повышается синтез жирных кислот из C^{14} -ацетата. Он начинается раньше, чем после инфузии одной глюкозы (536). Трансформация глюкозы в жиры является одним из основных путей ее превращения в организме. Около 30% скармливаемой крысе глюкозы идет на синтез жирных кислот и только 3% — на образование гликогена (87).

Под влиянием инсулина в жировой ткани возрастает количество триглицеридов и увеличивается включение аминокислот в ее белки, но потребление кислорода при этом повышается незначительно (81). Ускоряется поглощение жирных кислот печенью и, в меньшей степени, мышцами (484). Интенсивность окисления высших жирных кислот и их включения в липиды жировой ткани зависит от совместного действия инсулина и глюкозы (205). В отличие от обмена глюкозы в мышцах, обмен ее в жировой ткани характеризуется преобладанием пентозофосфатного шунта — источника НАДФ · H_2 , который необходим для синтеза жирных кислот (539).

Когда инсулина в организме мало, почти полностью прекращается превращение глюкозы в жирные кислоты и жиры. У крыс с аллоксановым диабетом в жиры превращается только 5% того количества глюкозы, которое превращается в жиры у здоровых крыс. S. Chernick с сотр. в опытах с мечеными по углероду глюкозой, фруктозой, молочной, уксусной и пировиноградной кислотами определил, что при недостатке инсулина в организме внедрение C_{14} в жирные кислоты заторможено (239). Превращение глюкозы в жиры при инсулярной недостаточности блокируется на этапе фосфорилирования глюкозы и на этапе включения ацетил-КоА в жирные кислоты (143). НАДФ · H_2 является коферментом карбоксилазы

ацетил-КоА. в
плазме прекр
продолжается
кислот в мито
Инсулин у
тез фосфолип
Под влия
М. П. Сурик
щих дозах (с
на курс 150 е
старелых люд
ные:

Суточный объем
Общий азот мо
Мочевина мочи
Аминоазот мочи
Вакат-кислород
Окислительный
Остаточный азо

Таким обр
лых людей не
усиливаются
нижается ко
в крови (81).
Вследстви
нов в печени,
шается обра
функция пече
ный депанкре
отрицательны
и возобновля
и С. Best (20
вом введенно
депанкреатиз

ацетил-КоА, поэтому при его дефиците липогенез в цитоплазме прекращается (25). Тем не менее распад жиров продолжается, так как в процессе окисления жирных кислот в митохондриях участвует кофермент ФАД.

Инсулин ускоряет не только синтез жиров, но и синтез фосфолипидов (396) и холестерина (536).

Под влиянием инсулина повышается белковый обмен. М. П. Суриков (151) инъецировал инсулин в возрастающих дозах (от 6 до 24 единиц) в течение 10 дней (всего на курс 150 ед.) для усиления обмена веществ у 84 престарелых людей. Были получены следующие средние данные:

	до инъекции	после нее	изменение показателей в %
Суточный объем мочи, мл	1127	1328	+18
Общий азот мочи, г	5,50	6,31	+15
Мочевина мочи, г	9,16	10,17	+10
Аминоазот мочи, г	0,334	0,275	-18
Вакат-кислорода мочи, г	6,67	5,14	-23
Окислительный коэффициент мочи	1,40	1,19	-15
Остаточный азот крови, мг %	44	30	-32

Таким образом, под влиянием инсулина у престарелых людей не только повышается белковый обмен, но и усиливаются окислительные процессы и, кроме того, понижается количество остаточного азота и аминокислот в крови (81).

Вследствие нарушений углеводного и жирового обмена в печени, вызванных недостатком инсулина, уменьшается образование энергии и ослабляется основная функция печени — синтез белков (66). Инсулин, введенный депанкреатизированному животному, изменяет у них отрицательный азотистый баланс на положительный и возобновляет остановившийся рост (81). F. Banting и C. Best (206) установили зависимость между количеством введенного инсулина и задержкой азота в организме депанкреатизированных животных.

Влияние инсулина на синтез белков обусловлено его способностью ускорять включение аминокислот в белки (446), потому что он, во-первых, ускоряет утилизацию глюкозы, образуя энергию, необходимую для синтеза, и, во-вторых, изменяет транспорт аминокислот через клеточные мембраны (362). В крови кроликов инсулин увеличивает количество альбуминов, а глобулинов — уменьшает (63).

При инсулярной недостаточности в сыворотке крови нарушается содержание отдельных фракций белков, липопроотеидов и гликопротеидов (177). Нарушение обмена гликопротеидов предрасполагает к развитию атеросклероза. Поэтому 70—75% больных диабетом умирают вследствие дегенеративных изменений сосудов.

Гипофосфатемия под действием инсулина наступает раньше, чем гипогликемия. Содержание фосфора в крови нормализуется также раньше, чем восстанавливается концентрация сахара. Это объясняется повышением интенсивности синтеза АТФ под влиянием инсулина, необходимой для фосфорилирования глюкозы.

Кроме того, инсулин изменяет содержание электролитов в мышцах, повышая количество калия и фосфора и уменьшая — натрия (398). При сахарном диабете вследствие полиурии наступает деминерализация организма. Большие дозы инсулина способствуют повышению концентрации натрия, кальция и магния в крови (167).

В нервной системе под действием инсулина повышается содержание воды (167), ускоряется холинэргическая передача импульсов, повышается чувствительность холинореактивных структур центральной нервной системы к холинмиметическим веществам, так как повышается образование ацетилхолина в мозгу (158). Инсулин оказывает свое влияние на обмен веществ в значительной мере через центральную нервную систему. Об этом можно судить хотя бы по тому, что после субокципитального введения инсулина наступает более продолжительная гипогликемия, чем после его введения в большой круг кровообращения (63).

Действие инсулина на эндокринные железы выражается в повышении выделения тропных гормонов гипофиза, в изменении структуры и функции надпочечников, щитовидной железы и половых желез (104).

По-видимому
инсулин играет
участвуя в ни
шая часть гор
как вызванный

Инсулин вл
лительное фос
и на нуклеинов

Под действ
проникновение

мышцы, а посл
медляется. Пр

распределяетс
если же вместе

деляется в тка
Результаты эт

мембраны неко
зы, что в них и

щую перенос са
влияет на глю

цаемость клето

Было устан
мость клеточны

рые имеют гли
есть его действ

странственной

Инсулин ок
и других ткане

после его связы

диафрагму кр
0,001—0,1 ед/м

было обнаруж
которая не исч

водой. Обраб
извлекать из р

ген пропорцио
(150).

Все органы
ные» и «нечувс

сются скелетны

чень, фибробла

Механизм действия инсулина

По-видимому, в некоторых биохимических реакциях инсулин играет роль пускового механизма (триггера), участвуя в них в течение очень короткого времени. Большая часть гормона исчезает из печени задолго до того, как вызванный им эффект достигнет максимума (150).

Инсулин влияет на проницаемость мембран, на окислительное фосфорилирование, на активность ферментов и на нуклеиновый обмен.

Под действием больших доз инсулина усиливается проникновение сахара из артериальной крови в скелетные мышцы, а после удаления поджелудочной железы — замедляется. При нагрузке организма галактозой сахар распределяется в тканях, составляющих 45% веса тела, если же вместе с нею вводится инсулин, то сахар распределяется в тканях, составляющих 70% веса тела (85). Результаты этого опыта свидетельствуют о том, что мембраны некоторых клеток непроницаемы для галактозы, что в них инсулин действует на систему, обеспечивающую перенос сахара в ткани. Таким же образом инсулин влияет на глюкозу. Следовательно, он повышает проницаемость клеточных мембран (429).

Было установлено, что инсулин повышает проницаемость клеточных мембран только для тех сахаров, которые имеют глюкозный тип конфигурации (85, 394), то есть его действие зависит от химического строения и пространственной конфигурации веществ.

Инсулин оказывает прямое влияние на клетки печени и других тканей (468). Активность инсулина проявляется после его связывания с тканями. Это было доказано так: диафрагму крысы помещали в раствор, содержащий 0,001—0,1 ед/мл инсулина. Уже через 10 секунд можно было обнаружить функциональную активность инсулина, которая не исчезала после отмывания ткани проточной водой. Обработанная инсулином диафрагма способна извлекать из раствора глюкозу и превращать ее в гликоген пропорционально количеству связанного инсулина (150).

Все органы и ткани можно разделить на «чувствительные» и «нечувствительные» к инсулину. К первым относятся скелетные и сердечная мышцы, жировая ткань, печень, фибробласты, лейкоциты, цилиарное тело и хруста-

лик глаза, потому что они связывают инсулин, ко вторым — мозг, почки, ткани желудочно-кишечного тракта, эритроциты, которые таким свойством не обладают.

Чтобы объяснить различное отношение тканей к инсулину, М. Krahл (365) предположил, что основное действие инсулина — межмолекулярная перестройка клеточного барьера, то есть ориентировка ферментов и субстратов относительно друг друга и активация ферментов, находящихся на поверхности клеток. Такие гормоны, как инсулин, АКТГ и ДОКС, вероятно, перестраивают клеточную структуру, уменьшают количество свободных SH-групп (397). Инсулин значительно увеличивает мембранный потенциал мышц. Если его нет, калий плохо накапливается в организме (546). Транспортировка аминокислот в мышечные волокна, по-видимому, частично зависит от движения K^+ (240). Электронномикроскопическим изучением жировой ткани было установлено, что инсулин изменяет поверхностную зону цитоплазмы жировых клеток. Возможно, что вследствие этого глюкоза лучше проникает в клетки (209). Благодаря изменению проницаемости клеток инсулин ускоряет перемещение сахара внутрь клеток и из них (428). Регулируя проникновение глюкозы в клетки, он способствует ее соприкосновению с клеточными ферментами.

Действие инсулина в организме сопровождается увеличением интенсивности окислительного фосфорилирования (317), так как для процессов синтеза жирных кислот и белков и переноса глюкозы внутрь клеток необходима энергия (150).

В митохондриях печени панкреатэктомированных животных интенсивность окислительного фосфорилирования снижена, но она повышается после введения инсулина. Основной причиной нарушений обмена при диабете является нехватка макроэргических соединений в организме. У больных сахарным диабетом под влиянием инсулина усиливается интенсивность окислительного фосфорилирования в митохондриях печени (150).

По-видимому, инсулин участвует в реакциях цикла трикарбоновых кислот, ведущих к образованию макроэргических фосфорных соединений. Он ускоряет превращение лимонной кислоты при инкубации гомогената печени диабетических животных (349).

Возникает
лирование глю
эфиров глю
дается увели
шением сод
крые умень
ветствует у
(150).

Инсулин
ферментов. I
ция, то есть
экстрактах
и эритроцит
и глюкокорт
ингибиторны
глюкокиназы
vivo (68, 161,

При недоо
руживается
глюкозы, кот
фосфорилиро
ванием, так к
6-фосфатазы

Инсулин
системы, уча
этапах превр
пути, ведущи
больных диа
понижена акт
и 6-фосфоглю

Инсулин
гликогенфосф
гликогенфосф
жания циклич
жением акти
уменьшает та
в печени. У к

она повышает
Действие
КоА. При уда
КоА в печени
крысам с алл
Вз, то у них ум

Возникающая в результате окислительного фосфорилирования АТФ необходима для образования фосфорных эфиров глюкозы. Поэтому введение инсулина сопровождается увеличением количества этих соединений и уменьшением содержания АТФ. В диафрагме нормальных крыс уменьшение АТФ под влиянием инсулина соответствует увеличению фосфорных эфиров глюкозы (150).

Инсулин изменяет активность глюкокиназы и других ферментов. При диабете замедлена глюкокиназная реакция, то есть нарушено фосфорилирование глюкозы в экстрактах печени, мышц, почек, сердца, кишечника и эритроцитов. Под влиянием соматотропного гормона и глюкокортикостероидов β -липопротеиды приобретают ингибиторные свойства (66, 202). Угнетение активности глюкокиназы снимается инсулином как *in vitro*, так и *in vivo* (68, 161, 340).

При недостатке в организме инсулина в тканях обнаруживается небольшое количество фосфорилированной глюкозы, которое обусловлено не только пониженным ее фосфорилированием, но и повышенным дефосфорилированием, так как в печени повышается активность глюкозо-6-фосфатазы (198).

Инсулин оказывает прямое действие на ферментные системы, участвующие в двух начальных окислительных этапах превращения глюкозы по пентозофосфатному пути, ведущих к образованию НАДФ \cdot H_2 (143). В печени больных диабетом в 2—3 раза по сравнению с нормой понижена активность дегидрогеназ глюкозо-6-фосфата и 6-фосфоглюконовой кислоты (302).

Инсулин ослабляет активность аденилатциклазы и гликогенфосфорилазы. Его ингибирующее действие на гликогенфосфорилазу обусловлено уменьшением содержания циклической 3',5'-АМФ в тканях, вызванным снижением активности аденилатциклазы (347). Инсулин уменьшает также катаболическую активность альдолазы в печени. У крыс, страдающих аллоксановым диабетом, она повышается (296).

Действие инсулина во многом зависит от количества КоА. При удалении поджелудочной железы содержание КоА в печени собак уменьшается на 60% (319). Если крысам с аллоксановым диабетом скормить витамин В₃, то у них уменьшается глюкозурия и кетонурия. У боль-

ных сахарным диабетом уменьшается гипергликемия после назначения им пантотеновой кислоты (365). Возможно, что она ускоряет гексокиназную реакцию (92). М. Ф. Гулый считает (48), что инсулин усиливает конденсацию ацетил-КоА со щавелевоуксусной кислотой и этим ускоряет окислительные процессы, связанные с трикарбоновым циклом.

Влияние инсулина на нуклеиновый обмен выражается в повышении скорости включения P^{32} в РНК и ДНК (429), увеличении количества РНК и отношения РНК/ДНК в тканях. При добавлении инсулина в культуру ткани возрастает отношение фосфора РНК/ДНК и количество фосфора РНК на 1 мг азота белка. Инсулин ускоряет включение C^{14} -глюкозы, C^{14} -аденина и C^{14} -оротовой кислоты во фракцию рибонуклеиновых кислот изолированной диафрагмы крыс (542). Он также оказывает влияние на синтез нуклеотидов, при инкубации с диафрагмой крыс повышает включение P^{32} в АТФ, уридиловые и гуаниловые нуклеотиды, особенно в присутствии глюкозы (520). После добавления инсулина к культивируемым чувствительным ганглиям увеличивается включение C^{14} -ацетата и H^3 -уридина в РНК (195). В. Н. Никитин отметил (113), что инсулин ускоряет включение P^{32} в РНК и ДНК печени молодых и зрелых животных.

Приведенные данные позволяют предположить, что инсулин изменяет активность ферментов путем воздействия на нуклеиновый обмен. В одних случаях он является аллостерическим эффектором, влияющим на репрессор в процессе передачи информации от ДНК к i-РНК (108). Установлено, что под влиянием инсулина увеличивается количество i-РНК (542). В других случаях он повышает активность t-РНК, например, при пропускании инсулина через сердце на 24—30% ускоряется перенос метки от аминоксил-t-РНК на белок рибосом (497). Вероятно, в скелетных мышцах инсулин ускоряет процесс считывания информации с i-РНК в момент образования полисом (541). Кроме того он удлиняет время существования молекул i-РНК (486).

Получены сведения о затормаживании инсулином нуклеинового обмена. У крыс, которым после резекции печени вливалась глюкоза с инсулином, содержание белкового азота, РНК и ДНК в печени увеличивалось меньше, чем у крыс, которым вводилась только 20% глюкоза.

У них также меньше ядер, а в них стимуляция, потому, что в них фокиназы, ин- фосфата с АТФ, ющие нуклеозиды при углеводно (357).

Глюкагон яв- сом 3485, сост Структурная ф NH_2 — гли — сер — лиз — тир- глю NH_2 — асп мет — асп NH_2

Глюкагон си герганса, образ является потреб- ются, и глюкаго кагона через ф- исчезают из кро- в большинство т- ется. Особенно в желудочной же- ты после внутри- количество мече- проксимальных шем повышает- мя как в дистал- белок не выявля- молекулярное с- клубочковых м- проксимальных ферментная ходится в раств

У них также был менее заметен митоз клеток и было меньше ядер, меченных H^3 -тимидином (486). В таких случаях стимулирующее действие инсулина не проявляется потому, что вначале, изменяя активность нуклеотидилфосфокиназы, инсулин ускоряет перенос макроэргического фосфата с АТФ на неаденозиновые нуклеотиды. Возникающие нуклеозидтрифосфаты являются донорами энергии при углеводном, белковом и фосфолипидном обменах (357).

Г Л А В А 2

ГЛЮКАГОН

Глюкагон является полипептидом с молекулярным весом 3485, состоящим из 29 аминокислотных остатков. Структурная формула его такова: гис — сер — глю NH_2 — гли — тре — фен — тре — сер — асп — тир — сер — лиз — тир — лей — асп — сер — арг — арг — ала — глю NH_2 — асп — фен — вал — глю NH_2 — три — лей — мет — асп NH_2 — тре (213, 492).

Обмен глюкагона

Глюкагон синтезируется в α -клетках островков Лангерганса, образуя в них секреторные гранулы. Когда появляется потребность в этом гормоне, гранулы разрушаются, и глюкагон выделяется в кровоток (84). 80% глюкагона через 5 минут после внутривенного введения исчезают из кровотока (111). Глюкагон быстро проникает в большинство тканей организма и в них быстро распадается. Особенно активно его разрушают ткани печени, поджелудочной железы, почек и семенников. Через 2 минуты после внутривенного введения глюкагона- J^{131} большое количество меченого белка обнаруживается в просвете проксимальных извитых канальцев почек, а в дальнейшем повышается радиоактивность их эпителия, в то время как в дистальных канальцах почек и в моче меченый белок не выявляется. По-видимому, глюкагон, как низкомолекулярное соединение, легко проходит сквозь «поры» клубочковых мембран и быстро всасывается обратно в проксимальных извитых канальцах (111).

Ферментная система, инактивирующая глюкагон, находится в растворимой части цитоплазмы (521). Инактиви-

вация глюкагона задерживается белками и гормонами белковой природы: инсулином, АКТГ, соматотропным гормоном, которые в отношении ферментной системы, разрушающей глюкагон, действуют как конкурирующие субстраты (111). Небольшое количество глюкагона, само по себе не влияющее на гликогенолиз, в присутствии инсулина, АКТГ или соматотропного гормона заметно проявляет гликогенолитическое действие в срезах печени (510).

Влияние глюкагона на обмен веществ

Так как до сих пор нет надежного метода определения глюкагона в крови, его роль полностью не выяснена. Прежде всего после инъекции глюкагона возникает гипергликемия, обусловленная усиленным распадом гликогена в печени, а спустя сутки наблюдается парадоксальная реакция: содержание гликогена в печени становится выше, чем до инъекции (rebound phenomenon — феномен рикошета, отдачи) (289). В результате повторных введений глюкагона у кроликов и крыс на фоне гипергликемии в печени накапливается гликоген (147). Возможно, что глюкагон косвенно повышает гликонеогенез, что и проявляется после прекращения его первичного действия (137). Кроме того, под влиянием глюкагона печень лучше усваивает лактат и пируват (473).

У крыс, которым вводился глюкагон, было заметно снижено содержание воды, белков и жиров. Кроме печени, все их органы весили меньше, чем у контрольных животных. Повышая распад белков, глюкагон увеличивает экскрецию азота с мочой (466). Под его действием замедляется включение C^{14} -лейцина в белки поджелудочной железы (344) и включение C^{14} -фенилаланина в белки печени (432).

Глюкагон способствует образованию в печени гликогена, глюкозы и пировиноградной кислоты из аланина. При этом в 3—7 раз увеличивается активность глутаминотрансферазы и глутаминотрансминазы. Одновременно увеличивается экскреция 17-оксикортикостероидов. После адреналэктомии активность трансаминаз не изменяется. Следовательно, гликонеогенез ускоряется под действием надпочечников, на которые влияет глюкагон (111). В жировой ткани глюкагон уско-

рывает утили.
 $C^{14}O_2$ и ув
задержива
фруктозы
тезируются
Влияние
ся в усилен
с мочой и
та в плазм

В клет
глюкозо-1-
вует об акт
вует накоп
повышения
повышается

В связи
активирует
ках и адре
чия в стру
том, что пр
свойствами
же R-ферме

Паратго
весом 9 500
аминокисло
кая: Лиз, I
Ала, Вал, I
N-концевой
нин, C-конц
В клетка
жи, обнару
ми гранула
после нефр
появлению

ряет утилизацию глюкозы, замедляет включение C^{14} в $C^{14}O_2$ и увеличивает освобождение жирных кислот. Он задерживает включение уксусной кислоты, глюкозы и фруктозы в жирные кислоты и холестерин, которые синтезируются срезами печени (137).

Влияние глюкагона на минеральный обмен выражается в усилении выведения натрия, калия, кальция и хлора с мочой и в снижении количества неорганического фосфата в плазме крови (238).

Механизм действия глюкагона

В клетках печени глюкагон увеличивает количество глюкозо-1-фосфата и глюкозо-6-фосфата, что свидетельствует об активации фосфорилазной системы. Он способствует накоплению в печени циклической 3',5'-АМФ путем повышения активности аденилатциклазы. В результате повышается активность фосфорилазы.

В связи с образованием циклической АМФ глюкагон активирует фосфорилазу в печени, АКТГ — в надпочечниках и адреналин — в печени и в мышцах. Большие различия в структуре этих трех гормонов свидетельствуют о том, что процесс активации обусловлен специфическими свойствами «тканей-мишеней». Глюкагон активирует также R-фермент, расщепляющий 1,6 связи гликогена (14).

Г Л А В А 3 ПАРАТГОРМОН

Паратгормон является полипептидом с молекулярным весом $9\,500 \pm 1\,000$. Этот полипептид состоит из 78—81 аминокислотных остатков. Его эмпирическая формула такая: Лиз₉, Гис₄, Арг₅, Асп₉, Тре₁, Сер₆, Глю₁, Про₂, Гли₄, Ала₇, Вал₈, Мет₂, Илей₃, Тир₁, Фен₂, Три₁, $(-CO-NH_2)_9$. N-концевой аминокислотой паратгормона является аланин, С-концевой аминокислоты у него нет (461).

В клетках парашитовидных желез, в аппарате Гольджи, обнаружены включения, окруженные многочисленными гранулами, число которых значительно увеличивается после нефрэктомии. Вероятно, гранулы предшествуют появлению паратгормона (253).

Влияние паратгормона на обмен веществ

Основная функция паратгормона — сохранение равновесия между содержанием кальция и фосфора в тканевых жидкостях и в кристаллах оксиапатита костей. После паратиреоидэктомии концентрация кальция в крови снижается с 9—11 до 5—6 мг%. Одновременно в крови увеличивается содержание неорганического фосфата с 4—5 до 7—8 мг%. Кроме того, в организме сильнее задерживаются натрий, калий и хлор. В результате возникают тетанические судороги.

Под влиянием паратгормона ускоряется митоз костных клеток, при этом остеобласты превращаются в остеокласты. Остеокласты разрушают кристаллы оксиапатита и способствуют вымыванию кальция и фосфора из костей. Оксиапатит имеет следующий химический состав: $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CaCO}_3 \cdot \text{Mg} \cdot \text{Na} \cdot \text{C}_3\text{H}_5(\text{COO})_3\text{OH}$. Кристаллы его связаны с коллагеновыми волокнами.

Паратгормон увеличивает количество кальция в крови, который вымывается из костей. Однако он также влияет на интенсивность «оседания» кальция в костях. После удаления паращитовидных желез прекращается поступление Ca^{45} и 2- C^{14} -глицина в бедренные кости крыс (33).

При введении паратиреоидэктомированным собакам паратгормона количество ионов кальция в крови сначала уменьшается, а затем увеличивается. Этот факт объясняют существованием белка тирокальцитонина (244) — высокоактивного, но кратковременно действующего гормона. Через 20—30 минут после введения влияние тирокальцитонина наиболее сильное, а через час оно прекращается. Тирокальцитонин выделяется щитовидной железой в ответ на гиперкальциемию (293). Его действие продолжается после паратиреоидэктомии и нефрэктомии (249). Тирокальцитонин, как и паратгормон, обладает гипофосфатемическим действием (412).

Он способствует экономному расходованию кальция в организме, снижает содержание Са в плазме, ускоряя «оседание» его в костях, слегка задерживает выделение эндогенного кальция и повышает общий баланс кальция, улучшая всасывание его кишечником (526). Тирокальцитонин приостанавливает резорбцию костной ткани остеокластами и уменьшает экскрецию с мочой кальция и стронция (405).

Таким образом, концентрация кальция в крови определяется взаимодействием паратгормона и тирокальцитонина. Ее постоянство зависит от скорости всасывания кальция кишечником и его выделения из организма. Чтобы началось всасывание кальция, необходимо присутствие в кишечнике желчных и жирных кислот, жиров и витамина D. Тогда возникает растворимый холеиновокислый кальций. В кишечнике всасывается 65—75% введенного с пищей кальция.

Кальций может проникнуть в кишечную стенку только при определенном соотношении с фосфором. Оптимальное $\text{Ca/P} = 1,5$. Если количество фосфора в пище увеличивается, возникает труднорастворимое соединение $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ и всасывание кальция замедляется.

Витамин D и паратгормон изменяют всасываемость кишечником кальция и фосфата, депонирование их в костях и выделение почками и кишечником (116). Под действием паратгормона и витамина D кальций и фосфор вымываются из костей и переходят в жидкости организма, против градиента концентрации (508). После введения экстракта паращитовидных желез неорганические фосфаты начинают усиленно выводиться с мочой (447). Концентрация фосфатов в плазме крови снижается, а количество кальция нарастает. Если инъецируются большие дозы экстракта паращитовидных желез, в костях увеличивается количество кальция и уменьшается содержание фосфора (521).

Избыточные количества паратгормона деполимеризуют мукополисахариды костей. В результате в крови повышается концентрация гликопротеидов, а в моче появляются серомукоиды (274). При этом в костях ускоряется анаэробный гликолиз и остается без изменения аэробный гликолитический распад (521).

Под влиянием паратгормона в крови снижается количество альбуминов и увеличивается содержание α_1 -, α_2 - и особенно β -глобулинов (370). После нефрэктомии увеличивается активность паращитовидных желез, в результате усиливается распад коллагена и в плазме увеличивается количество пептидносвязанного оксипролина (210). Паратгормон замедляет включение C^{14} -глицина в белки костей. При избытке паратгормона в организме увеличивается секреция пепсина, а при его недостатке — снижается. При этом повышается азотурия, в моче уменьшается

ся содержание азота мочевины, а количество креатина и пуриновых производных возрастает (178, 510).

Появление тетании обусловлено уменьшением ионов кальция, калия, магния и общего количества белков в крови, увеличением фосфора и развитием алкалоза (395).

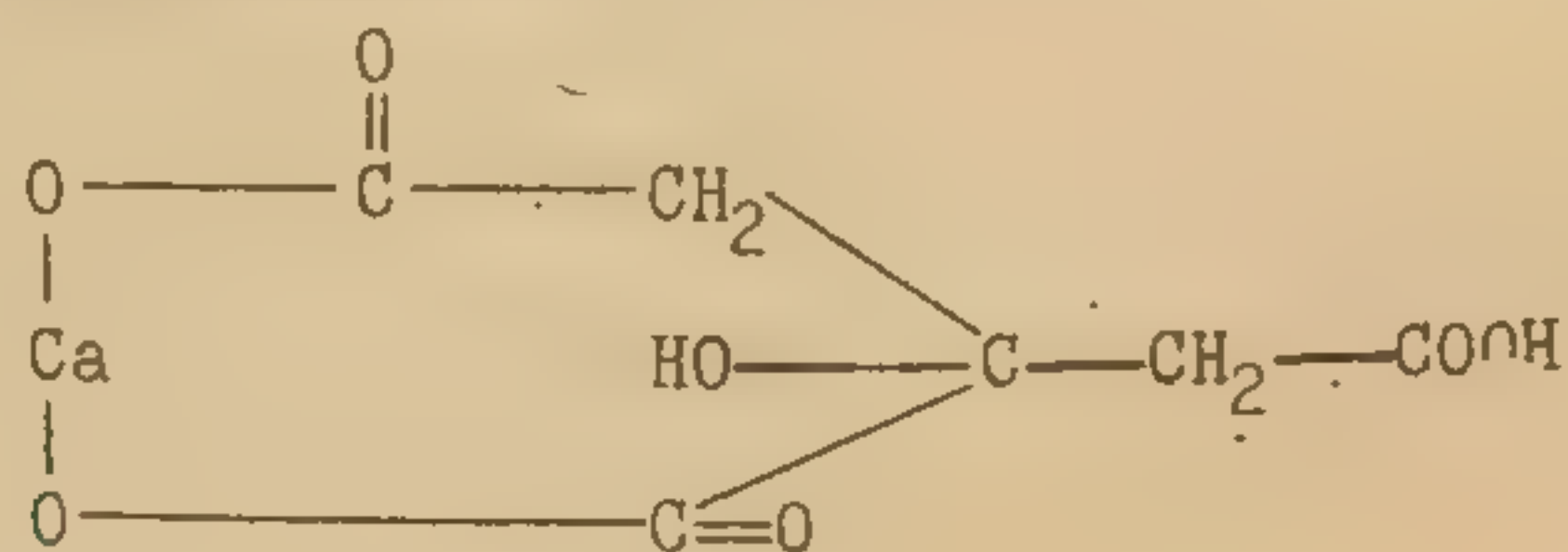
После удаления у собак щитовидной и паращитовидной желез в плазме снижается концентрация не только кальция, но и магния, однако не в одинаковой степени. Некоторые исследователи предполагают, что паращитовидные железы влияют на обмен кальция и магния в организме через различные гормоны (268).

Как гипофиз регулирует секрецию паратгормона, мнения исследователей расходятся. С одной стороны, они доказали, что после гипопизэктомии структура и функция паращитовидных желез не изменяются. С другой стороны, ими получены данные, свидетельствующие о влиянии гипофиза на выработку паратгормона (181). А некоторые даже высказали предположение о существовании тропного гормона гипофиза, усиливающего функцию паращитовидных желез (508).

Механизм действия паратгормона

Согласно «почечной» теории E. Albright (194), паратгормон действует непосредственно на дистальные извитые каналцы почек, уменьшая резорбцию фосфатов. После паратиреоидэктомии в моче уменьшается количество неорганических фосфатов вследствие увеличения обратного их всасывания (404).

Сторонники «костной» теории (402) полагают, что паратгормон в первую очередь вымывает кальций и фосфор из костей в сыворотку. Вторично и независимо от этого процесса снижается реабсорбция фосфата в почечных каналцах. Исследователи предполагают (116), что в результате активации паратгормоном цитрогеназы в костных клетках из ацетил-КоА и щавелевоуксусной кислоты возникает лимонная кислота, образующая с кальцием растворимый комплекс:



Так как в зрелой кости нет дегидрогеназы изоцитрата, то на его образовании трикарбоновый цикл прекращается (262). Поэтому экстракт паращитовидных желез увеличивает содержание кальция, фосфора, лимонной и молочной кислот в культуре кости. Возможно также, что лимонная кислота накапливается в костях в результате блокады паратгормоном реакций, протекающих с НАДФ, что было показано *in vitro*. Известно, что без НАДФ трикарбоновый цикл останавливается на образовании цисаконитовой и изолимонной кислот.

Паратгормон, как считают некоторые ученые, проникает в стабильную часть костей. Здесь он первично влияет на резорбцию костей остеокластами и перенос лабильного кальция из костей в кровь. На поверхности кристаллов оксиапатита $pH=6,8$, а в жидкости вокруг них — несколько ниже. Градиент pH создает условия растворимости минеральной части кости и обмена ее с кровью. Паратгормон деполимеризует основное вещество кости в более растворимые компоненты, которые попадают в кровь, а затем в мочу. Действие паратгормона связано с извращением пастеровского эффекта в костях, что ведет к накоплению лактата и к переносу фосфатов в клетки. Фосфаты, в свою очередь, определяют влияние паратгормона на обмен кальция.

Паратгормон может разобщать окислительное фосфорилирование. Он вызывает набухание изолированных митохондрий, в результате усиливается дыхание и ускоряется окисление $НАД \cdot H_2$ (513), сукцинат, пируват и малат начинают использоваться в большем количестве (465).

Через 6—9 часов после добавления паратгормона в культуру кости в питательной среде появляется кальций и повышается включение уридина-5- H^3 и оротовой кислоты в i -РНК (444). По-видимому, нуклеиновые кислоты участвуют в синтезе ферментов, необходимых для выведения кальция из костей.

Г Л А В А 4

ГОРМОНЫ АДЕНОГИПОФИЗА

Гормонами аденогипофиза являются: адренокортикотропный гормон (АКТГ), гонадотропные гормоны (ГТГ), которые представлены фолликулостимулирующим гормо-

ном (ФСГ), лютеинизирующим гормоном (ЛГ) и пролактином, а также тиреотропный гормон (ТТГ) и соматотропный гормон (СТГ). Эти гормоны синтезируются различными клетками аденогипофиза. Его эозинофильные клетки продуцируют СТГ и пролактин, а базофильные клетки — все остальные гормоны. Базофильные клетки разделяются на три самостоятельных подтипа. С одним подтипом связано образование ФСГ, с другим — ЛГ и с третьим — ТТГ. Хромофобные клетки аденогипофиза гормонов не образуют (119). Какими клетками вырабатывается АКТГ, окончательно не установлено.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ)

АКТГ представляет собой неразветвленную полипептидную цепь, состоящую из 39 аминокислот, которые расположены следующим образом: NH_2 —сер—тир—сер—(мет—глю—гис—фен—арг—три—гли)—лиз—про—вал—гли—лиз—лиз—арг—про—вал—лиз—вал—тир—про—асп—гли—ала—глю—асп—глю—лей—ала—глю—ала—фен—про—лей—глю—фен— COOH . Установлено, что молекулярный вес АКТГ равен 4541 и что его активность связана с центральным гептапептидом, построенным из аминокислот в положениях от 4 до 10, поэтому, после частичного переваривания препаратов АКТГ пепсином их гормональная активность не исчезает. У овцы и свиньи аминокислоты АКТГ в положениях от 25 до 33 находятся в ином порядке, чем у быка (92).

В организме препараты АКТГ быстро разрушаются (138). Они инактивируются мышечной пептидазой, протеазой печени и фибринолизинем крови (531).

В каждом грамме сухой ткани гипофиза взрослого человека содержится 200—588 миллиединиц АКТГ. Уже через 2 минуты после возникновения состояния напряжения количество АКТГ в гипофизе и в крови повышается.

АКТГ оказывает прямое и не прямое действие на организм (92). Прямое действие наступает сразу после выделения гормона. Оно вызывает разнообразные изменения в надпочечниках. Непрямое действие (через кортикостероиды) АКТГ оказывает на весь организм. Кроме того, этот гормон влияет на организм независимо от действия кортикостероидов.

Прямое влияние АКТГ на функцию надпочечников

АКТГ стимулирует надпочечники. Под его влиянием увеличивается вес надпочечников и изменяется их гистологическая структура, в надпочечниках уменьшаются концентрации холестерина, аскорбиновой кислоты и гликогена и повышается секреция кортикостероидов и надпочечниковых андрогенов.

АКТГ способствует увеличению веса надпочечников, гипертрофируя их клетки и увеличивая число митозов. Гипертрофируются и гиперплазируются пучковый и сетчатый слои коры надпочечников, а гломерулярный слой остается неизменным (9).

Гипертрофия клеток надпочечников — результат усиления синтеза белков. Даже *in vitro* под влиянием АКТГ синтез белков увеличивается на 150%. При этом ускоряется перенос аминокислот, связанных с растворимой РНК, в белки, но образование комплексов аминокислот с t-РНК не изменяется (337).

Снижение концентрации аскорбиновой кислоты в надпочечниках (45) обусловлено тем, что эта кислота используется для синтеза кортикостероидов из холестерина. Когда ее добавляют к инкубируемым срезам надпочечника, синтез кортикостероидов увеличивается на 30—60%. Резкое уменьшение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках связано с усилением окислительных процессов. Поэтому для проявления действия АКТГ *in vitro* обязательно присутствие кислорода. Кроме того, об усилении окислительных процессов свидетельствует повышение поглощения P^{32} тканью надпочечников, изменение распределения в ней фосфорных фракций, уменьшение содержания гликогена и липидов (188). Уменьшение количества аскорбиновой кислоты в надпочечниках под влиянием АКТГ настолько постоянно, что это явление считается показателем реакции напряжения (470).

Под влиянием АКТГ в надпочечниках ускоряется биогенез глюкокортикостероидов и повышается секреция андрогенов и эстрогенов (9). Помимо прямого ускорения синтеза кортикостероидов АКТГ при длительном воздействии перестраивает ферментативную систему надпочечников так, что изменяется характер секреции глюкокортикостероидов и андрогенов. Поэтому в плазме и в моче не-

одинаково увеличивается количество 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов (226).

Так как после гипофизэктомии не прекращается, а только снижается образование кортикостероидов, синтезируемых нехолестериновым путем, который не контролируется АКТГ, то, очевидно, в норме кортикостероиды появляются без участия АКТГ. АКТГ только повышает содержание кортикостероидов в крови.

АКТГ, выделившийся в кровь во время реакции напряжения, не влияет на секрецию альдостерона, альдостерон, в свою очередь, не тормозит продукции АКТГ (446). Все это позволяет считать, что АКТГ не действует на биосинтез альдостерона, по-видимому, в связи с превращением метильной группы в C_{18} в альдегидную, на которую АКТГ не может оказать влияния (203).

Непрямое действие АКТГ на обмен веществ в организме

Почти все воздействия АКТГ на организм зависят от повышения выделения гормонов коры надпочечников. Поэтому под влиянием АКТГ изменяются белковый, липидный и углеводный обмены, а также перестраиваются лимфатический аппарат, железы внешней и внутренней секреции и нервная система.

При введении АКТГ гипофизэктомизированным крысам у них увеличивается интенсивность включения в белки S^{35} -метионина в надпочечниках, печени и почках, но понижается синтез и увеличивается распад белков в мышцах (38).

АКТГ мобилизует жир из жировых депо и активирует липолиз в жировой ткани (546), при этом повышается синтез холестерина и фосфолипидов и появляется кетонурия (30).

После введения АКТГ в результате усиления глико-неогенеза из белков и нарушения периферической утилизации углеводов вследствие снижения активности гексокиназы наступает гипергликемия (44, 341).

Кроме изменения обмена веществ АКТГ с помощью глюкокортикостероидов вызывает инволюцию лимфатических желез и зубной железы. В лимфоидной системе разрушаются лимфоциты и тимоциты, в крови лизируются эозинофилы и увеличивается количество гранулоцитов,

тромбоцитов, ретикулоцитов и нейтрофилов, возникает эозинопения и лимфопения. Одновременно усиливается секреция желез слизистых оболочек кишечника и желудка, ускоряются процессы желчеотделения и синтеза солей желчных кислот в печени (144). В результате длительных инъекций АКТГ задерживается половое созревание крыс, у них приостанавливается рост яичников и матки, прекращаются функции яичников и снижается лактация, а также уменьшается продукция ГТГ и СТГ (183).

Действие АКТГ, не зависящее от кортикостероидов

Имеются факты, которые свидетельствуют о возможности непосредственного действия АКТГ на организм. Вненадпочечниковым действием АКТГ объяснено различие в действии АКТГ и кортизона на кетонемию. Различно действуют АКТГ и кортизон и на гликемию, и на включение S^{35} -метионина в белки тканей крыс, больных аллоксановым диабетом (87). АКТГ, в отличие от кортикостероидов и подобно СТГ, в больших дозах усиливает включение аминокислот в белки, хотя во много раз слабее, чем СТГ (363). АКТГ и кортизон по-разному влияют на атеросклеротический процесс. После инъекции кортизона всегда развивается гиперхолестеринемия, а после введения АКТГ — только у 12% больных, и то умеренная (30). АКТГ активирует липазу и фосфорилазу и способствует увеличению потребления тканями глюкозы и кислорода (224). *In vitro* он повышает липолитическую активность ферментов в желтых телах яичников (242).

Однако исследователи, не признающие самостоятельного действия АКТГ, считают, что это действие АКТГ зависит от примесей в препарате других гормонов гипофиза, например СТГ (363).

Механизм действия АКТГ

АКТГ проявляет свое действие в результате активации ферментных систем и изменения проницаемости клеток надпочечников.

Во время изучения синтеза стероидов срезами надпочечников было установлено, что под влиянием АКТГ повышается активность фосфорилазы (324) и, вследствие этого, увеличивается количество глюкозо-6-фосфата. В ко-

ре надпочечников много ферментов пентозо-фосфатного шунта, поэтому глюкозо-6-фосфат используется для образования НАДФ · Н₂, необходимого для синтеза кортикостероидов. АКТГ действует на фосфорилазу не прямо, а через образующуюся циклическую АМФ (453).

АКТГ уменьшает активность глюкозо-6-фосфатазы, но не изменяет активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и дегидрогеназы 6-фосфоглюконовой кислоты (331). Активируя фосфорилазу надпочечников, он остается неактивным по отношению к фосфорилазе печени (324). Кроме фосфорилазы этот гормон активирует 11 β-гидроксилазу. При подавлении секреции АКТГ надпочечники образуют меньше гидрокортизона (187).

АКТГ влияет на активность ферментов, изменяя их синтез при участии нуклеиновых кислот. Введенный крысам АКТГ повышает содержание РНК и белков в надпочечниках (433), ускоряя включение оротовой кислоты в РНК. Актиномицин D тормозит включение оротовой кислоты в РНК и прекращает действие АКТГ, который способствует образованию кортикостероидов в срезах надпочечников (276).

Имеются данные, которые позволяют предполагать, что влияние АКТГ на биосинтез кортикостероидов заключается в изменении проницаемости клеток надпочечников для некоторых веществ (326), так как для проявления его активности *in vitro* необходима сохранность структуры клеток — в гомогенатах он не действует (378). АКТГ также не изменяет синтеза кортикостероидов срезами предварительно замороженных надпочечников. Кроме того, после гиповизэктомии не прекращается, а только снижается образование кортикостероидов в надпочечниках (326).

АКТГ не только влияет на процесс образования кортикостероидов, но и способствует проявлению их действия на обмен веществ в организме. Эффекта после введения очень малых доз экстракта коры надпочечников у адреналэктомизированных животных не бывает, однако он появляется при одновременной инъекции АКТГ (352).

Регуляция продукции АКТГ

Любой фактор, вызывающий состояние напряжения, повышает продукцию АКТГ. У крыс это повышение наступает уже через 2 минуты после повреждающего воз-

действия. В регуляции продукции АКТГ участвуют половые гормоны, кортикостероиды, адреналин и гипоталамус (375). Эстрогены, введенные самкам крыс, повышают секрецию АКТГ, а андрогены ее понижают (356). Производные прогестерона тормозят секрецию АКТГ. После удаления надпочечников количество АКТГ в организме повышается. После инъекции глюкокортикостероидов его образование в передней доле гипофиза прекращается (105). В результате длительных инъекций кортизона кора надпочечников атрофируется, так как уменьшается поступление АКТГ в кровь из гипофиза (341). Выделение АКТГ из гипофиза обратно пропорционально концентрации кортикостероидов в крови. Если перед реакцией напряжения животному ввести кортикостероиды, то у него содержание АКТГ уменьшится в 2—3 раза (46).

АКТГ выделяется из гипофиза благодаря нейрогуморальной регуляции ядрами гипоталамической области, которые снабжаются кровью из сосудистой системы, находящейся между дном III желудочка, передней и задней долей гипофиза. Если разрушить заднюю часть гипоталамической области или срединное возвышение серого бугра, выделение АКТГ прекращается (57). В вентральных отделах гипоталамуса, срединном возвышении и в нейрогипофизе было обнаружено вещество — CRF (corticotrophin releasing factor), вызывающее выделение АКТГ. CRF — пептид, близкий по строению к вазопрессину (314), его активность повышается с введением норадреналина (477). Вазопрессин также может способствовать увеличению секреции АКТГ (493). Некоторые исследователи считают, что ядра гипоталамической области регулируют выделение АКТГ только во время реакций напряжения, а остальное время — концентрация кортикостероидов в крови (120).

Обнаружена корреляция между количеством РНК в аденогипофизе и секрецией АКТГ после адреналэктомии и после введения кортикостероидов (292). Синтез РНК в гипофизе ускоряется через 30 минут после адреналэктомии. Одновременно увеличивается синтез АКТГ. После введения кортикостероидов снижается содержание АКТГ в крови (329) вследствие их воздействия на срединное возвышение гипоталамуса (352).

Гонадотропные гормоны (ГТГ)

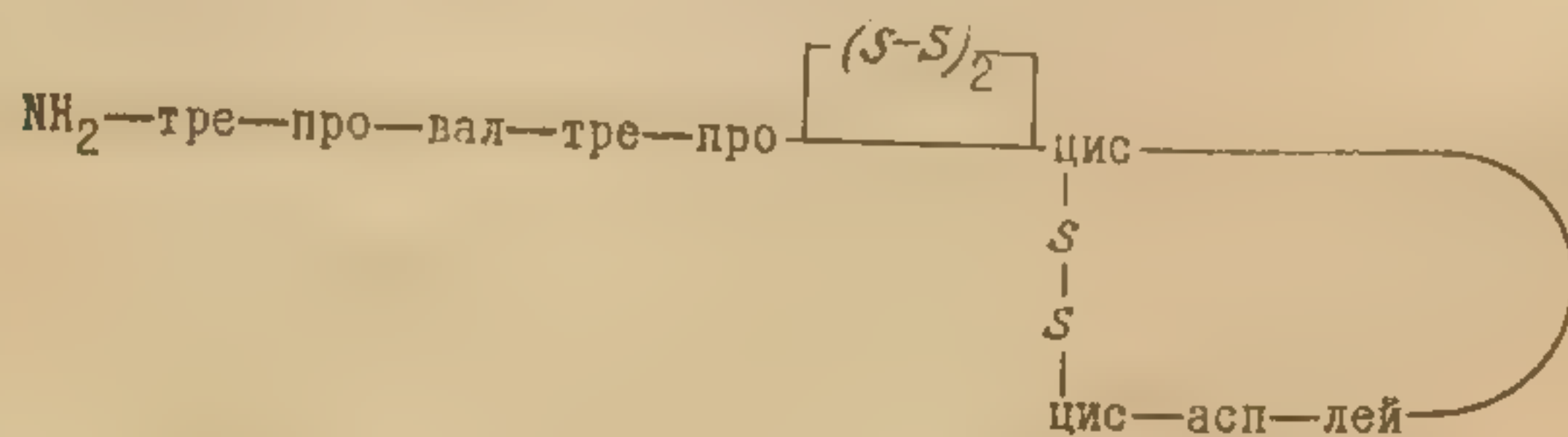
Фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны являются гликопротеидами. Их химическая структура пока еще не установлена.

Пептидная часть ЛГ составляет 75,4% от его молекулярного веса. В состав углеводного компонента входят: N-ацетилгалактозамин — 12,26%, N-ацетилглюкозамин — 5,6%, манноза — 4,2%, фруктоза — 1,1%, галактоза — 0,8%, N-ацетилнейраминовая кислота — 0,5% и уроновые кислоты — 0,14% (524). Углеводный компонент соединен с аспарагиновой и глютаминовой кислотами полипептида ковалентной связью (427).

ЛГ инактивируется пепсином и трипсином. Он также становится неактивным в результате ацетилирования аминокроп и восстановления S—S-связей. ГТГ теряют активность и после инкубации с нейраминидазой. Это свидетельствует о том, что в гонадотропинах сиаловые кислоты являются одним из компонентов, определяющих их биологическую активность (266). Для ГТГ характерны антигенные свойства.

В ФСГ содержится до 8% углеводов. В их состав входят гексозамины манноза, галактоза и фруктоза (525). Белок ФСГ состоит из следующих аминокислот (в %): аргинина — 5,3, аспарагиновой кислоты — 9,3, валина — 5,8, гистидина — 3,7, глютаминовой кислоты — 13,4, изолейцина — 9,2, лизина — 11,1, метионина — 1,0, пролина — 5,2, тирозина — 3,8, треонина — 4,7, фенилаланина — 5,8, цистина — 4,4 (426).

Пролактин также относится к гонадотропным гормонам. Его молекула представляет собой одиночную полипептидную цепь с молекулярным весом 26 000. На ее N-конце находится треонин, С-конец отсутствует, вместо него имеется кольцевая структура:



В состав пролактина входит 211 аминокислот (76).

Влияние ГТГ на обмен веществ

Гонадотропные гормоны влияют на обмен веществ в организме главным образом косвенным путем, воздействуя на гонады. У самцов ФСГ вызывает развитие семенных канальцев и стимулирует сперматогенез. После удаления гипофиза сперматогенез прекращается. У самок ФСГ способствует увеличению яичников, труб и матки, а также росту и созреванию фолликулов (183).

Лютеинизирующий гормон ускоряет развитие интерстициальных клеток Лейдига в семенниках и способствует выделению ими андрогенов. В яичниках он увеличивает количество интерстициальных клеток, вызывает секрецию эстрогенов, прогестерона и андрогенов (52), ускоряет овуляцию и способствует превращению фолликулов в желтые тела (76).

Увеличивая синтез гормонов, ЛГ истощает запасы аскорбиновой кислоты в яичниках. ФСГ этой способностью не обладает (507).

ГТГ влияют на секрецию половых гормонов путем активации стероидного обмена. ЛГ, активируя реакции гидроксилирования, ускоряет биосинтез прогестерона из холестерина. Кроме того, ГТГ повышают концентрацию холестерина, фосфатов и фосфатазы в крови и количество выделяемых с мочой 17-кетостероидов, а также изменяют обмен ацетилхолина. Через 1—3 часа после их введения содержание связанного ацетилхолина в яичниках увеличивается в 20—30 раз (104).

Смесь ФСГ и ЛГ, в которой больше ЛГ, выделяемую из мочи беременных женщин, называют хорионическим гонадотропином (104). Он вырабатывается тканями беременной матки и оболочками развивающегося плода. Хорионический гонадотропин (ХГ) вызывает в яичниках инфантильных мышей рост и созревание фолликулов. В организме женщин он способствует увеличению размеров желтого тела и повышению его секреторной функции в первые недели беременности. ХГ ускоряет образование андрогенов из холестерина, но не из прегненолона (318).

Пролактин усиливает лактацию. Если у животного, кормящего детенышей, удалить гипофиз, то у него прекращается выделение молока, но после введения вытяжки из гипофиза лактация восстанавливается. У рожениц повышенные количества пролактина увеличивают отделе-

ние молока и вызывают набухание грудных желез (160). Пролактин совместно с лютеинизирующим гормоном способствует образованию желтого тела и увеличению секреции прогестерона. Когда из организма исчезает пролактин, желтое тело перестает продуцировать прогестерон и разрушается.

ФСГ снижает синтез жирных кислот в печени и жировой ткани (539).

Влияние ГТГ на процессы обмена продолжается и после разрушения головного и спинного мозга (333).

Механизм действия ГТГ

Усиленное образование гормонов в половых железах обусловлено тем, что ГТГ ускоряют процессы окислительного фосфорилирования (82). В небольших дозах ХГ повышает активность сукциндегидрогеназы, цитохромоксидазы и ксантиноксидазы в ткани печени взрослых и инфантильных крыс.

ГТГ повышают активность дегидрогеназ янтарной, яблочной и изолимонной кислот в яичниках крыс. Влиянием ГТГ на процессы окислительного фосфорилирования можно объяснить избирательное действие этих гормонов на рост и развитие некоторых тканей и анаболическое действие на белковый обмен, так как эти процессы требуют затраты энергии (383).

Действие ГТГ во многом зависит от циклической 3',5'-АМФ, которая *in vitro* ускоряет превращение холестерина-7 α -Н³ в семенниках крыс в тестостерон, а также повышает его биосинтез из эндогенных предшественников (467). В образовании стероидов желтыми телами яичников она играет роль кофактора. ЛГ резко повышает концентрацию 3',5'-АМФ.

В механизме действия ГТГ большое место отводится влиянию ЛГ и 3',5'-АМФ на нуклеиновый обмен. В печени крыс во время беременности увеличивается содержание ДНК, отношение РНК/ДНК тоже увеличивается. При удалении плода, плаценты и яичников количество нуклеиновых кислот в печени животных уменьшается (232).

Подобным действием обладает пролактин. После его введения у голубей увеличивается вес зобных желез, в них повышается содержание фосфора РНК и фосфора ДНК (90), а у млекопитающих замедляется инволюция молочных желез и в 2 раза ускоряется включение Р³² в ДНК, РНК и фосфопротеины.

рег.
Образ
дотропны
внешних
организм.
(139), а т
и поведен
го пола (1
ных гормо
ного мозг
ядра ги
(76). Ко
крови бер
ствие выс
нов и про
личество э
шается и
крови увел
ливающие
пролактин
что ФСГ м
деление Г
гулирует с
держании
ЛГ (101).
Сущест
вызывает
вается кол
на гипофи
образовани
лу трансф
деление пр
ние ФСГ, и
ТТГ яв
26 000—31
манноза, г
ружены а
В ТТГ чел
ство глюко

Регуляция секреции ГТГ

Образование и выделение гонадотропных гормонов зависит от внешних влияний, оказываемых на организм, — света и температуры (139), а также вида, запаха, голоса и поведения особей противоположного пола (101). Секрецию гонадотропных гормонов регулирует кора головного мозга, подкорковые центры и ядра гипоталамической области (76). Концентрация пролактина в крови беременных снижена вследствие высокой активности эстрогенов и прогестерона. После родов количество этих гормонов резко уменьшается и содержание пролактина в крови увеличивается. Вещества, усиливающие выделение ФСГ и ЛГ, замедляют секрецию пролактина. Поэтому некоторые ученые предполагают, что ФСГ может ее прекратить. Окситоцин усиливает выделение ГТГ (493). Однако не исключено, что он же регулирует секрецию пролактина. При недостаточном содержании в пище натрия уменьшается выделение ЛГ (101).

Существует авторегуляция секреции ФСГ и ЛГ. ФСГ вызывает созревание фолликулов. В результате увеличивается количество эстрогенов в организме, которые, влияя на гипофиз, снижают в нем синтез ФСГ и способствуют образованию ЛГ. ЛГ, в свою очередь, помогает фолликулу трансформироваться в желтое тело и увеличивает выделение прогестерона. Прогестерон усиливает образование ФСГ, и цикл начинается сначала (см. рис. 6).

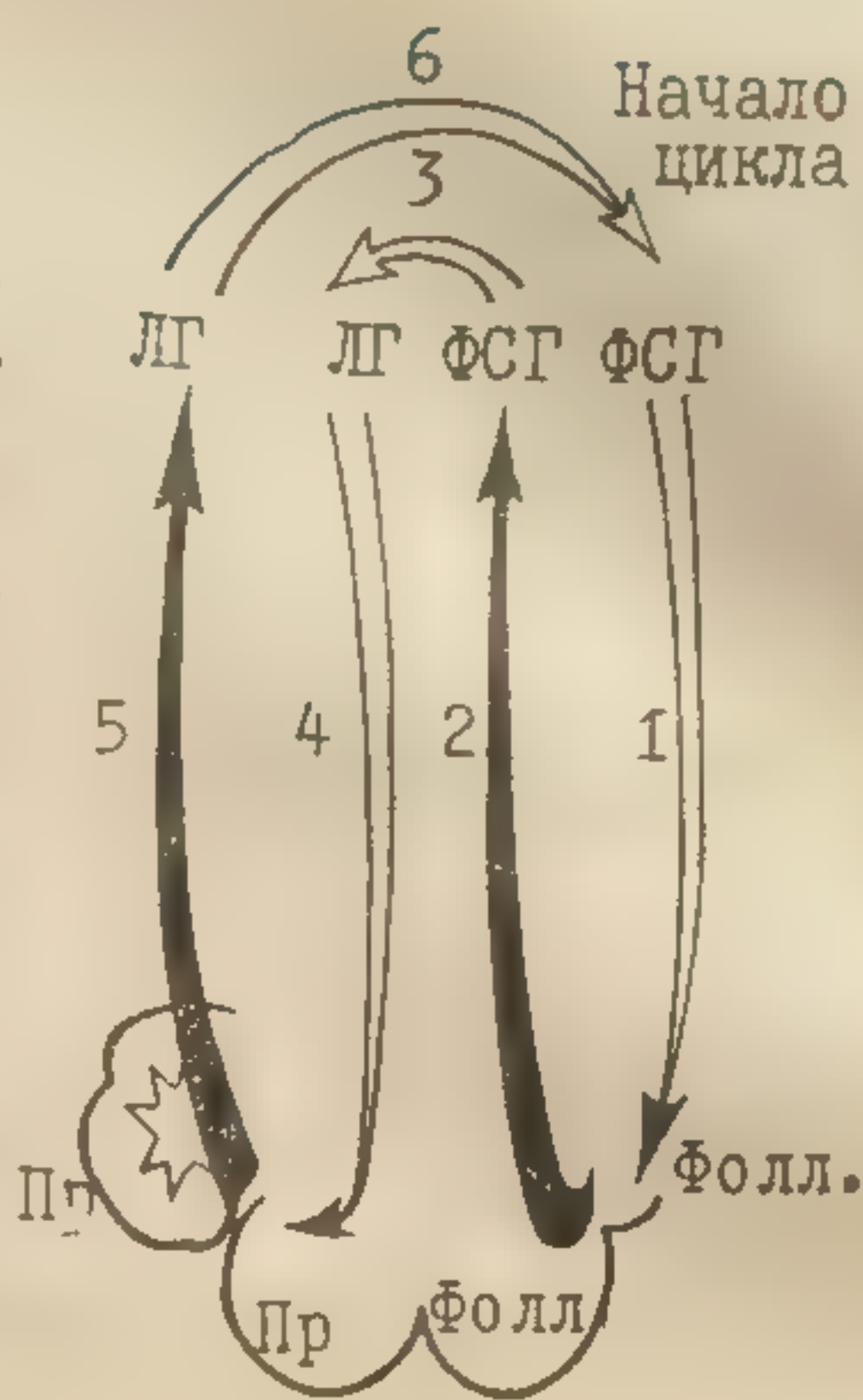


Рис. 6. Авторегуляция овариального цикла (по Н. И. Лазареву).

Тиреотропный гормон (ТТГ)

ТТГ является гликопротеидом с молекулярным весом 26 000—31 000. В состав молекулы ТТГ барана входят манноза, галактоза и фруктоза. Кроме того, в ней обнаружены аminosахара — глюкозамин и галактозамин. В ТТГ человека и быка содержится одинаковое количество глюкозамина. Однако гексоз в ТТГ человека 5,2—

6,6%, а в ТТГ быка — 3,0—4,1% (93). Соотношения аминокислот в ТТГ различных видов животных одинаковые. В отличие от ГТГ в углеводах ТТГ нет сиаловых кислот (440). По мнению некоторых исследователей, активность ТТГ зависит от присутствия углеводов, особенно галактозы.

ТТГ инактивируется окисляющими веществами и протеолитическими ферментами различных тканей, в том числе йодом и ферментами щитовидной железы (10). ТТГ в крови связан с белками, его содержание в крови больных гипотиреозом повышено (375).

Влияние ТТГ на обмен веществ

Под влиянием ТТГ разрастаются ткани щитовидной железы, идет протеолиз тиреоглобулина, образуются и выделяются тиреоидные гормоны (104).

Вначале ТТГ способствует выведению йода из щитовидной железы, а затем увеличивает поглощение йода (312).

Кроме того, он изменяет содержание сиаловых кислот в щитовидной железе (210). Под его влиянием увеличивается концентрация фосфолипидов в гиалоплазме, митохондриях, микросомах и ядрах клеток щитовидной железы (364). Вместе с норадреналином ТТГ увеличивает в крови количество йода, связанного с белками. Раздельно они не могут оказать такого действия (294).

Экзофтальмия, которая появляется у больных тиреотоксикозом, тоже обусловлена действием ТТГ. Исследователи считают, что экзофтальмирующая фракция гормона продуцируется вместе с тиреотропной фракцией (104).

Действие ТТГ на различные стороны обмена веществ осуществляется через тиреоидные гормоны, ТТГ усиливает процессы распада белка, в результате появляется отрицательный азотистый баланс. Однако, когда у животных повышен распад белка, он может вызывать анаболический эффект (2). В жировой ткани этот гормон увеличивает количество свободных жирных кислот (539), мобилизует жиры из жировых депо, усиливает окисление жира в печени (87). Под его влиянием ускоряется включение C^{14} в $C^{14}O_2$ из меченой по углероду глюкозы (280).

Увеличивая
рость окисле
повышает со
в клетках ш
тому они ин
лонд (267).

О механ
влияет на о
содержание
фатного шу
содержание
рость ацети
ми мозга ме
бензойная к
жание КоА
товидной же

ТТГ уско
товидной же
отмечается
зывает дейс
его введени
альдозы в
ной трансам
молочной и

ТТГ, инт
содержание
включение
ции, выделя
Повышение
щитовидной
ской активн

Действи
вызывает та
ты, которые
гут. Раннее
ся в быстрое
ние неоргани
личивается
с повышени
ние фосфат

Увеличивая окисление НАДФ · Н₂, ТТГ повышает скорость окисления глюкозы по пентозофосфатному пути. Он повышает содержание гиалуроновой кислоты в тканях, а в клетках щитовидной железы убыстряет пиноцитоз, поэтому они интенсивно резорбируют фолликулярный коллоид (267).

Механизм действия ТТГ

О механизме действия ТТГ известно только, что он влияет на окисление глюкозы в щитовидной железе, на содержание КоА в органах и на активацию пентозо-фосфатного шунта (267). После гипофизэктомии снижается содержание КоА в печени взрослых крыс (442) и скорость ацетилирования веществ в организме. Гомогенатами мозга медленнее ацетируются холин и парааминобензойная кислота (515). Вероятно, ТТГ изменяет содержание КоА в организме путем изменения функции щитовидной железы.

ТТГ ускоряет включение С¹⁴-аминокислот в белки щитовидной железы, после гипофизэктомии этот эффект не отмечается (454). Изменяя активность ферментов, он оказывает действие на обмен веществ в организме. После его введения у интактных крыс повышается активность альдозазы в плазме и в печени, глутамат-щавелевоуксусной трансаминазы — в плазме и в почках и дегидрогеназ молочной и яблочной кислот — в плазме (420).

ТТГ, инъецированный морским свинкам, увеличивает содержание РНК и ДНК в щитовидной железе, ускоряет включение уридина-С¹⁴ в РНК и Р³² в фосфорные фракции, выделяемые из ткани щитовидной железы (247). Повышение интенсивности синтеза различных веществ в щитовидной железе предшествует увеличению митотической активности ее клеток (271).

Действие ТТГ и тиреоидных гормонов различно. ТТГ вызывает так называемые ранние метаболические эффекты, которые тиреоидные гормоны воспроизводить не могут. Раннее метаболическое действие ТТГ выражается в быстром повышении основного обмена, но содержание неорганических фосфатов в плазме и в моче не увеличивается. После приема тиреоидных гормонов наряду с повышением основного обмена увеличивается содержание фосфатов в крови и в моче (510).

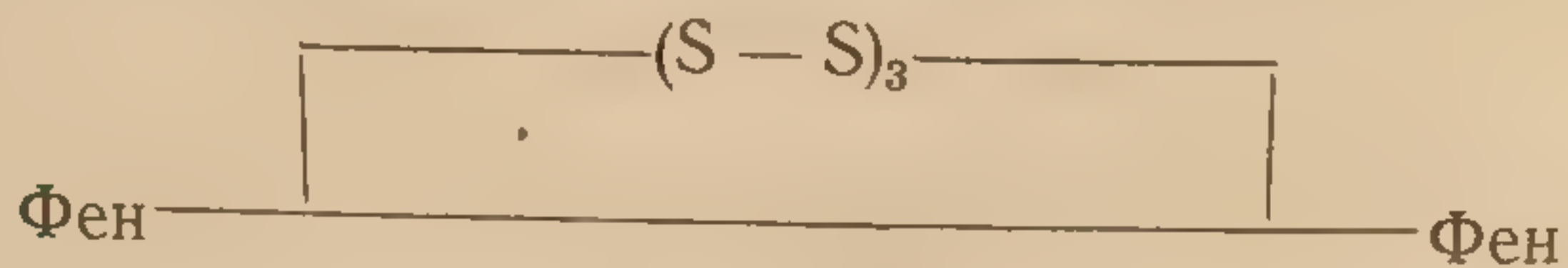
Регуляция секреции ТТГ

У собак через 2 часа после внутримышечного введения трийодтиронина, или тироксина, увеличивается содержание тиреоидных гормонов в передней части гипоталамуса и в гипофизе (470). В результате снижается продукция и выделение ТТГ передней долей гипофиза. После выключения функций щитовидной железы метилтиоурацилом увеличивается количество ТТГ в гипофизе (145).

ТТГ образуется под действием фактора из гипоталамической области — TRF (thireotrophin releasing factor), представляющего собой полипептид, в котором 30% сухого веса приходится на гистидин, пролин и глютаминовую кислоту (450). Если животным ввести TRF, у них гипертрофируется щитовидная железа и в ней повышается содержание йода, связанного с белком (545). После тиреоидэктомии гипофиз продуцирует ТТГ больше, а после назначения тироксина и йода — меньше нормы (52). Инактивация и выделение ТТГ почками ускоряется кортикостероидами (191).

Соматотропный гормон (СТГ)

Молекулярный вес СТГ у различных видов животных различен: у человека — 27 100, у обезьян — 25 400, у крупного рогатого скота — 45 000. СТГ человека представляет собой одиночную полипептидную цепь, состоящую из 245 аминокислот, на аминном и карбоксильном концах которой находится фенилаланин (92):



СТГ обезьян содержит 241 аминокислоту. СТГ крупного скота состоит из 396 аминокислот (383). Это резкое различие в аминокислотном составе СТГ у различных видов животных придает ему ярко выраженную видовую специфичность.

Некоторые биохимики полагают, что в любом СТГ одинаковый активный центр, от которого зависит действие гормона (546), а его видовая специфичность опреде-

ляется периферическими компонентами. Эта гипотеза основана на следующем. Частичный гидролиз СТГ человека, когда в нем уменьшается содержание аминокислот на 10%, не отражается на активности гормона. В результате ферментативного расщепления СТГ барана был получен гормон, который влиял на организм человека.

В плазме крови человека содержится до 40 мкг/мл СТГ. У страдающих акромегалией его значительно больше. В 100 мкг сухого вещества гипофиза человека содержится 1 единица ростовой активности СТГ (299).

Влияние СТГ на обмен веществ

Специфическое действие СТГ — ускорение роста тканей тела (523). Однако на определенном этапе развития ткани становятся резистентными к СТГ, и рост организма прекращается.

СТГ — анаболический гормон (183), который ускоряет биосинтез белков и способствует появлению положительного азотистого баланса (204). Это обусловлено повышением проницаемости клеток для аминокислот (363) и интенсивности включения аминокислот в белки. В хрящах под влиянием СТГ вдвое увеличивается содержание почти всех аминокислот (350).

У гипопизэктомированных крыс понижается количество белка в печени, мышцах и почках, замедляется включение аминокислот в белки и повышается отношение остаточного азота к азоту белков в этих органах (38). У молодых животных останавливается рост, у старых появляется отрицательный азотистый баланс (535).

Влияние СТГ на углеводный обмен выражается в следующем: он задерживает превращение углеводов в жиры (534) и ускоряет расщепление глюкозы до CO_2 (539), а также увеличивает количество гликогена в сердечной мышце. СТГ мало изменяет содержание гликогена в печени (534). Повышение концентрации сахара в крови под влиянием СТГ может привести к увеличенному расходу инсулина, перенапряжению β -клеток островков Лангерганса и их истощению. Так может наступить метагипофизарный диабет, развитию которого предшествует усиленное выделение адреналина. После введения СТГ во время пробы с сахарной нагрузкой у человека понижается толерантность к углеводам, увеличивается гликемия и повы-

шается количество пировиноградной и молочной кислот (232).

Влияние СТГ на липидный обмен заключается в ускорении освобождения свободных жирных кислот из жировой ткани путем повышения активности липолитических ферментов (49), при этом непродолжительное время жир накапливается в печени. СТГ способствует окислению жира в печени и вне ее, в результате наступает временная гиперкетонемия и понижается дыхательный коэффициент (88). Поступающие в кровь свободные жирные кислоты используются в качестве энергетического материала (224).

При изучении газообмена у крыс (69, 172) было установлено, что СТГ повышает потребление кислорода тканями и снижает дыхательный коэффициент.

Специфическое действие СТГ на рост организма зависит не только от задержки в тканях азота, но и от влияния этого гормона на минеральный обмен, проявляющегося задержкой в теле фосфора, натрия, калия, кальция, серы и внеклеточной воды (301). Под влиянием СТГ усиливается рост и размножение хрящевых клеток в эпифизарных зонах роста, а также остеогенез и образование новых капилляров в костях.

10—30 мг СТГ в сутки возобновляют рост и увеличивают вес человека, страдающего гипофункцией гипофиза (104). 7 больных гипофизарным нанизмом, которых лечили соматотропином человека, за год подросли на 9—11 см (61).

С возрастом, реактивность клеток и тканей животных к действию СТГ уменьшается (183). Об этом говорят одинаковые свойства СТГ у 3-месячных эмбрионов человека и у людей 45, 65 и 72 лет (299).

Механизм действия СТГ

СТГ действует на различные стороны обмена веществ путем изменения активности ферментов. У крыс он повышает активность дегидрогеназы яблочной кислоты в плазме, глутаматщавелевоуксусной трансаминазы в печени и почках и дегидрогеназы молочной кислоты в печени (420). СТГ тормозит действие ферментов гликолиза и щелочной фосфатазы в крови (383). При инкубации срезов хрящей с СТГ возрастает активность фосфорила-

зы. Выска-
продуциру-
активирую-
ского окис-
происходи-
щения угл-
и пирови-
ется анта-
СТГ окис-
рование. С-
в митохон-
лирования
Действ-
держание
минозе пан-
ряется (29-
необходим-
тидных свя-
во время р-
Одно и
влияние на
ных крыс
азота и от-
чени. Посл-
навливают
всех внутри-
жание и уд-
ется в ядры-
перенос РН-
мия сопро-
ДНК-азы и
ни (285).
СТГ уск-
ки и Нз-оро-
летних мы-
повышает и
После в-
мированных
в ДНК (251-
ни крыс и
инкубации е-
о том, что с-
вне повыше-
7 Зак. 627

зы. Высказано предположение, что под влиянием СТГ продуцируется фактор (возможно, циклическая АМФ), активирующий фосфоорилазу. Торможение периферического окисления глюкозы и превращение углеводов в жир происходит потому, что СТГ блокирует процесс превращения углеводов между образованием глюкозофосфата и пировиноградной кислоты. В этом отношении он является антагонистом инсулина (449).

СТГ оказывает влияние на окислительное фосфорилирование. Он активирует свободное окисление субстратов в митохондриях печени крыс, разобщая его от фосфорилирования (308).

Действие СТГ зависит от количества КоА. Если содержание КоА в тканях снижено (например, при авитаминозе пантотеновой кислоты), то рост животных не ускоряется (29). Возможно, что для проявления действия СТГ необходим КоА, который участвует в образовании пептидных связей при возникновении полипептидов и белков во время роста организма (18).

Одно из главных звеньев механизма действия СТГ — влияние на нуклеиновый обмен. У гипофизэктомированных крыс снижается содержание РНК, белков и общего азота и отношение фосфора РНК к фосфору ДНК в печени. После введения СТГ у них все эти величины восстанавливаются (90). СТГ ускоряет включение P^{32} в РНК всех внутриклеточных фракций печени крыс (342). Содержание и удельная активность РНК наиболее увеличивается в ядрышках и рибосомах. Одновременно ускоряется перенос РНК из ядер в цитоплазму (506). Гипофизэктомия сопровождается увеличением активности кислой ДНК-азы и кислой РНК-азы в цитоплазме клеток печени (285).

СТГ ускоряет включение меченых аминокислот в белки и H^3 -оротовой кислоты в г-РНК и t-РНК (269). В скелетных мышцах он увеличивает количество рибосом и повышает их активность к синтезу белков.

После введения СТГ в хрящевой ткани гипофизэктомированных крыс увеличивается включение H^3 -тимидина в ДНК (251). СТГ усиливает синтез белка в срезах печени крыс и повышает включение H^3 -уридина в РНК при инкубации его с изолированными ядрами, свидетельствуя о том, что синтез белка в тканях увеличивается вследствие повышения образования i-РНК (479).

После длительного применения СТГ в семенниках, яичниках, почках и в зубной железе животных заметно увеличивается количество нуклеиновых кислот (235).

Г Л А В А 5

МЕЛАНОЦИТСТИМУЛИРУЮЩИЙ ГОРМОН (МСГ), ИНТЕРМЕДИН

Из гипофиза свиньи было выделено два соединения, которые обладали активностью МСГ. Эти гомогенные препараты были обозначены как α -МСГ и β -МСГ. При очистке препаратов средней доли гипофиза не все исследователи обнаруживали α -МСГ (92), но β -МСГ находили всегда. В гипофизе человека, в отличие от гипофизов животных, нет средней доли, но есть клетки, продуцирующие β -МСГ (32). В β -МСГ человека аминокислоты чередуются так: NH_2 — ала — глю — (лиз)₃ — асп — глю — гли — про — тир — арг — мет — глю — гис — фен — арг — три — сер — про — про — лиз — асп — COOH (300).

Обе фракции МСГ были синтезированы и применены в клинике. Кроме того, делались попытки выявить активную группировку аминокислот в них. Пентапептид гис — фен — арг — три — гли — обладает меланоцитстимулирующей активностью, хотя и во много раз более слабой, чем МСГ. Он обнаруживается в АКТГ, в α - и β -МСГ различного происхождения, в которых является активным центром (380).

Роль МСГ в организме

Выделение МСГ у амфибий зависит от световых раздражителей, поэтому в зависимости от освещения у них изменяется пигментация кожи (494). Цвет кожи людей не зависит от количества продуцируемого МСГ. Негры, жители Кавказа, альбиносы выводят с мочой столько же МСГ, сколько и остальные люди (465). Однако у человека после удаления гипофиза светлеет кожа.

МСГ приписывают свойство усиливать адаптацию зрения к сумеркам. У кур этой адаптации почти нет, у кошек, наоборот, она сильно развита, по-видимому, потому, что меланоцитстимулирующее действие гипофиза у кур в 1000 раз слабее, чем у кошек.

Возмож
лезную АД
гипофизом.
поэтому ко
применение
чатки и ко

Вазопрес
которых N-
на C-конце
ются вазопр
аминокисло

Вазопрессин

гли — лиз —

В вазопр
шек, собак,
ходится арг
гипопотамс
шей антидиу
прессин.

Гормоны
ламической
тических яд
равентрикул
коллипотро
мы переноси
ламо-гипоф
здесь депон
отщепляютс
прессин поп

Возможно, гиперпигментация кожи у страдающих болезнью Аддисона вызвана повышенной секрецией МСГ гипофизом. Кортизон приостанавливает выделение МСГ, поэтому кожа пигментируется меньше (52). МСГ нашел применение при лечении пигментного перерождения сетчатки и кожных заболеваний типа витилиго (171).

ГЛАВА 6

ГОРМОНЫ НЕЙРОГИПОФИЗА

Вазопрессин и окситоцин являются октапептидами, в которых N-концевой аминокислотой является глицин, а на С-конце находится кольцо из 5 аминокислот. Отличаются вазопрессин и окситоцин друг от друга только двумя аминокислотами:



В вазопрессине человека, коров, лошадей, овец, кошек, собак, кроликов, крыс и обезьян на месте лизина находится аргинин. Лизин найден в вазопрессине свиней и гиппопотамов (469). Лизин-вазопрессин обладает меньшей антидиуретической активностью, чем аргинин-вазопрессин.

Гормоны нейрогипофиза образуются в ядрах гипоталамической области. Вазопрессин возникает в супраоптических ядрах, а окситоцин — в супраоптических и паравентрикулярных ядрах. Оба пептида включаются в гликолипопротеиновый комплекс, который с током аксоплазмы переносится вдоль осевого цилиндра аксонов гипоталамо-гипофизарного тракта в заднюю долю гипофиза и здесь депонируется. По мере надобности от комплекса здесь депонируются гормоны и поступают в кровь (40). Вазотщепляются гормоны и поступают в кровь (40). Вазопрессин попадает в кровь не только по венам гипофиза, но

и по венам гипоталамической области. Если здоровой собаке ввести гипертонический раствор хлористого натрия, то у нее вскоре наступает олигурия. У гипофизэктомированных собак она возникает несколько позднее.

Обнаружен фермент, который разрушает гормоны нейрогипофиза, восстанавливая их S—S-группы SH-глутатионом так же, как и инсулина (514).

Концентрация окситоцина в нейрогипофизе крыс в пределах 360—450 миллиединиц на 100 г веса тела. Содержание вазопрессина у человека — 0,01 миллиединиц в 100 мл крови (256).

Физиологическое действие гормонов нейрогипофиза

Вазопрессин повышает артериальное давление, вызывая сокращение гладких мышц сосудов, которые уменьшают просвет артериол и капилляров. Этот эффект наблюдается и после денервации сосудов. Он является результатом совместного действия гормонов и ионов кальция и магния крови (при понижении содержания этих ионов в крови прессорное действие вазопрессина уменьшается), а также ионов натрия и калия — с увеличением соотношения Na/K увеличивается действие гормона (516). Различие в сосудосуживающем действии адреналина и вазопрессина в следующем: адреналин действует временно, не более 30 минут, вазопрессин же оказывает действие в течение нескольких часов; адреналин расширяет коронарные сосуды, а вазопрессин их суживает, как и все остальные сосуды.

Однако это не основное действие вазопрессина. Он, в первую очередь, уменьшает диурез, поэтому-то и получил название антидиуретического гормона (АДГ). Его олигурическое действие проявляется после введения тысячных долей единицы вазопрессина, а для обнаружения прессорного действия требуется инъектировать несколько единиц гормона. Кроме того, он влияет на всасывание воды слизистой оболочкой кишечника (263). Введение повышенных количеств АДГ сопровождается такой задержкой воды в организме, что могут появиться отеки.

Если вазопрессина в организме недостаточно, возникает полиурия, которая сопровождается полидипсией. Ткани теряют способность удерживать воду, она проходит сквозь ткани, как через сито, и почти вся выделяется

почками. Та-
бете, который
ного мозга,
введения экс-
лудочек моз-
этом в моч-
хлоридов и к-

Таким об-
ный, но и на
натрия. Уско-
поддерживае-
меняет обмен
что под дейст-
фосфора с мо-

Гормоны э-
и жировой о-
на дрожжеву-
Однако они э-
шечной ткани
концентрация гл-
жают содержж-
Таким же дей-
действии на
структурой цп-

Гормоны э-
вие на желез-
железу вазоп-
Экстракт зад-
снижает у н-
окситоцин по-
лезой (47).

Гормоны э-
стие в регуля-

А. Carter о-
прессин спосо-
вие этого усил-
ме (234). Ваз-
стами. Они ре-
в дистальных
самым осмоти-
новом норма-
стерон же гла-
абсорбцию на

почками. Такое явление отмечается при несахарном диабете, который возникает при поражении центров межучного мозга, вырабатывающих вазопрессин (1). После введения экстракта задней доли гипофиза в боковой желудочек мозга резко и надолго сокращается диурез, при этом в моче значительно увеличивается концентрация хлоридов и количество общего азота (130).

Таким образом, вазопрессин влияет не только на водный, но и на солевой обмен, в частности, на обмен солей натрия. Ускоряя обмен воды и натрия, он регулирует и поддерживает осмотическое давление крови. Он также изменяет обмен фосфора. Опытами с P^{32} было установлено, что под действием вазопрессина увеличивается экскреция фосфора с мочой (507).

Гормоны задней доли гипофиза влияют на углеводный и жировой обмены. Вазопрессин и окситоцин действуют на дрожжевую гексокиназу так же, как и инсулин (161). Однако они задерживают образование гликогена в мышечной ткани. В результате в крови увеличивается концентрация глюкозы (327). Вазопрессин и окситоцин снижают содержание свободных жирных кислот в крови. Таким же действием обладает инсулин. Их сходство в действии на жировую ткань объясняется одинаковой структурой цистин-пентапептида в этих гормонах.

Гормоны задней доли гипофиза оказывают воздействие на железы внутренней секреции. На щитовидную железу вазопрессин и окситоцин влияют по-разному. Экстракт задней доли гипофиза, введенный крысам, снижает у них функции щитовидной железы. Чистый окситоцин повышает поглощение J^{131} щитовидной железой (47).

Гормоны задней доли гипофиза принимают также участие в регуляции функции передней доли гипофиза (52).

А. Carter с сотрудниками пришел к выводу, что вазопрессин способствует выделению альдостерона. Вследствие этого усиливается задержка натрия и воды в организме (234). Вазопрессин и альдостерон являются синергистами. Они регулируют реабсорбцию воды и электролитов в дистальных канальцах нефронов, выравнивая тем самым осмотическое давление крови. Вазопрессин в основном нормализует обратную реабсорбцию воды. Альдостерон же главным образом поддерживает обратную реабсорбцию натрия (169).

Окситоцин повышает тонус матки и усиливает лактацию (424). Он увеличивает диурез, то есть оказывает действие, противоположное действию вазопрессина (214). Е. Б. Берхин и В. А. Дудкова (16), проводя опыты на собаках, обнаружили, что под влиянием окситоцина, введенного животным внутримышечно из расчета 0,1—0,15 ед/кг, через 3 часа после водной нагрузки диурез возрастает на 23—26%.

Механизм действия гормонов нейрогипофиза

Антидиуретическое действие вазопрессина обусловлено изменением местного кровообращения и повышением реабсорбции воды в дистальных канальцах почек (304). Когда этого гормона нет в организме, канальцы непроницаемы для воды. По А. Г. Гинецинскому (40), под влиянием вазопрессина эпителий дистальных отделов нефрона выделяет гиалуронидазу, которая деполимеризует гиалуроновую кислоту, поэтому мембрана канальцев начинает пропускать воду. Ионы натрия, легко проходящие через клетки канальцев, создают градиент концентрации, и вода идет в сторону повышенного осмотического давления.

Чтобы вазопрессин смог воздействовать на эпителий дистальных почечных канальцев, ему необходимо соединиться с белками эпителия с помощью дисульфидных связей (290).

Вазопрессин повышает активность щелочной фосфатазы в миокарде крыс (193). У гипофизэктомированных крыс активность щелочной фосфатазы резко снижена, но после введения экстракта задней доли гипофиза она восстанавливается. Этого не отмечается после инъекции одного окситоцина. Какова связь между антидиуретическим действием вазопрессина и активностью щелочной фосфатазы, — неизвестно. Вазопрессин и окситоцин активируют фосфорилазу в мочевом пузыре и почках жаб. Подобным же образом действует циклическая АМФ, поэтому I. Handler и I. Orloff предполагают, что действие вазопрессина зависит от образования циклической АМФ (321).

При введении гормонов нейрогипофиза крысам у них повышается содержание фосфора РНК в печени и количество ДНК в почках (334). Однако получены данные, что окситоцин снижает включение P^{32} в ДНК и РНК (423).

Вазопре
ким образо
лирования

Регуля

Образов
зависит от
крови и от
вых ответвл
торы, котор

При повыш
возбуждают
вышается от
ское давлен
задерживает
ся. Наоборо
организме, в

Кроме ос
торы (375).
прессина в
деляется ваз
организме, и

Вазопрессин вызывает набухание митохондрий и таким образом разобщает процессы окисления от фосфорилирования (372).

Регуляция выделения гормонов нейрогипофиза

Образование и выделение вазопрессина в основном зависит от изменения осмотического давления плазмы крови и от ее объема в сосудистом русле (234). В конечных ответвлениях а. carotis interna находятся осморецепторы, которые соединены с супраоптическим ядром (527). При повышении осмотического давления осморецепторы возбуждаются, и вазопрессин поступает в кровь. Если повышается отношение $\text{Na}/\text{H}_2\text{O}$, увеличивается осмотическое давление плазмы, выделяется вазопрессин, вода задерживается в организме и это отношение уменьшается. Наоборот, когда увеличивается содержание воды в организме, выделение вазопрессина задерживается.

Кроме осморецепторов существуют объемные рецепторы (375). Они также способствуют выделению вазопрессина в кровь. Если объем крови понижается, то выделяется вазопрессин, вода начинает задерживаться в организме, и наоборот.

Часть IV

САМОРЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Г Л А В А I

ОБЩИЕ ДАННЫЕ О МЕХАНИЗМЕ ВЛИЯНИЯ ГОРМОНОВ НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Регуляция гормонами обмена веществ осуществляется через центральную нервную систему и при непосредственном воздействии на эффекторные органы (80).

С. М. Лейтес и С. Т. Павлов (87) вводили инсулин в перевязанную сонную артерию и отмечали снижение количества сахара в крови. Н. А. Гармашева утверждает (36), что половые гормоны могут оказывать влияние на интерорецепторы матки. «Точкой приложения» тироксина является межутробный мозг. Е. Iensen и D. Cleark (346) нашли, что тироксин накапливается в гипоталамической области и в задней доле гипофиза. Взаимодействие между нервной системой и гормонами осуществляется путем изменения гормонами метаболизма нервной ткани. Кроме того, гормоны могут изменять возбудимость нервных рецепторов.

Непосредственное действие гормонов на эффекторные органы доказано большим количеством фактов. Щитовидная железа, пересаженная в другое место тела, отвечает типичной реакцией на действие ТТГ (3). Паратгормон влияет на культуру остеобластной ткани. В изолированной коре надпочечников АКТГ усиливает секрецию кортикостероидных гормонов. Кусочек слизистой оболочки матки, пересаженный в переднюю камеру глаза кролика, реагирует на введение эстрогенов. ФСГ оказывает влияние на процессы дыхания в изолированном яичнике. Действие адреналина и вазопрессина можно наблюдать на изолированном ухе животного. Изолированная матка реагирует на окситоцин. В изолированной диафрагме инсулин усиливает утилизацию глюкозы.

Один и тот же гормон может проявлять свое действие по-разному. Например, эстрогены оказывают как прямое действие на матку, так и через центральную нервную систему.

Скорость протекания ферментных реакций в клетках изменяется в зависимости от количества и соотношения различных гормонов. Минералокортикостероиды нормализуют содержание натрия, калия и хлора в тканях. Но если этих гормонов в избытке, — увеличивается количество натрия и уменьшается концентрация калия. Изменение соотношения гормонов в эксперименте продемонстрировал Н. А. Юдаев (187). Он показал, что надпочечники в норме секретируют кортикостерона в 20 раз больше, чем гидрокортизона. Если кроликов подвергать охлаждению или вводить им скипидар, то количество кортикостерона у них не изменяется, а концентрация гидрокортизона увеличивается в 4-5 раз.

Гормоны обладают специфичностью действия. Гонадотропные гормоны, АКТГ, тиреотропин действуют на обмен веществ только в определенных железах. Поэтому, поступая в кровь, они распределяются в органах неравномерно. Например, большая часть кортикостероидов поступает в печень, АКТГ — в надпочечники. Глюкагон усиливает фосфоролиз гликогена в печени и не влияет на его фосфоролиз в мышцах. Кортизон вызывает распад белков в мышцах, но способствует их синтезу в печени, почках и в кишечнике.

Многообразие действия гормонов в организме зависит от их влияния на активность ферментов. Путем активации ферментов осуществляется влияние тиреоидных гормонов на основной обмен, инсулина — на углеводный обмен, гормона паращитовидных желез — на обмен кальция и фосфора. Иногда гормоны блокируют действие ферментов, например кортикостероиды подавляют активность гексокиназы.

In vitro гормоны часто не оказывают влияния на активность ферментов. Можно наблюдать действие гормонов в срезах, кашицах, гомогенатах, но в бесклеточном экстракте, содержащем чистые ферменты, оно не проявляется. Тироксин, введенный в организм, усиливает действие карбоангидразы, цитохромоксидазы и сукциноксидазы, но, добавленный к этим ферментам, не проявляет своего влияния. Инъецированный СТГ активизирует глю-

таминазу и трансаминазу печени, почек и мышц, но он не повышает их активности *in vitro*.

При выяснении механизма действия гормонов на ферменты было установлено, что ни один из них не является ферментом или коферментом. Гормоны не оказывают непосредственного каталитического действия, за исключением продуктов хиноидного окисления катехоламинов. Они не могут непосредственно активировать ферменты, так как все они, кроме адреналина, имеют длительный латентный период действия, длящийся несколько часов, а иногда и дней, в то время как ферменты, их активаторы и ингибиторы действуют в течение секунд. На активность ферментов гормоны влияют двояко: изменяют количество ферментов и участвуют в ферментных системах в роли аллостерических эффекторов.

Количество ферментов изменяется в результате действия гормонов на механизм передачи генетической информации. Кортикостероиды, андрогены, эстрогены, тиреоидные гормоны, СТГ, ГТГ, пролактин и инсулин повышают содержание общего фосфора и фосфора РНК в тканях и увеличивают отношение фосфора РНК к фосфору ДНК. При этом увеличивается количество белка. Подобный эффект возникает при изменении гормонами скорости синтеза *i*-РНК путем угнетения или активации репрессора (108) или воздействия на сам ген-регулятор (112,187). Синтез *i*-РНК усиливается при инактивации репрессора гормоном, и наоборот, он ослабляется, когда гормон является активатором репрессора. В обоих случаях гормон играет роль аллостерического эффектора.

Действуя на репрессор, гормоны влияют на синтез *i*-РНК, а через нее — на синтез ферментов, в частности на образование нуклеотидилтрансфераз, участвующих в синтезе ДНК, транспортной и рибосомальной РНК. В результате они воздействуют на весь генетический аппарат клеток, от которого зависит синтез различных ферментов. Такая роль гормонов была установлена во время опытов с применением антибиотиков. Например, пуромицин и актиномицин D препятствуют проявлению стимулирующего действия гормона экдизона на образование пuffed (структур, в которых активно синтезируются РНК и белок) в гигантских хромосомах слюнных желез у личинок *Chironomus tentans* (см. рис. 7) (531).

Участ
лостерич
ингибиро

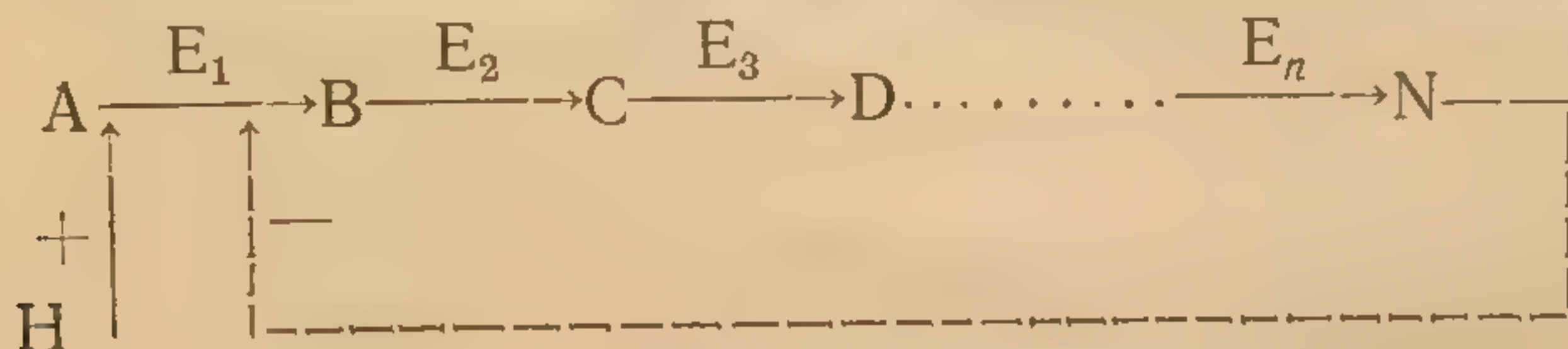
A —
+
H

В этой сх
промежу
E_n — фер
дуктом Р
N и H, не
лостерич
Алло
структур
ческой ч
ставляют
положит
или тетр
таматде
мономер
ции АД
весом 1
этого фе
Цикл
адренал



Рис. 7. Механизм действия экдизона.

Участие гормонов в ферментных системах в роли аллостерических эффекторов заключается в активации или ингибировании аллостерических ферментов. Например:



В этой схеме А — начальный, N — конечный, В, С и D — промежуточные продукты ферментной системы, E_1 , E_2 , E_3 , E_n — ферменты. Действие E_1 блокируется конечным продуктом реакции или усиливается веществом Н. Поэтому N и H, не похожие по строению на А, являются для E_1 аллостерическими эффекторами.

Аллостерические эффекторы влияют на четвертичную структуру фермента. Ферменты, обладающие аллостерической чувствительностью в неактивном состоянии, представляют собой момеры или димеры. Под влиянием положительного эффектора они превращаются в ди-, три- или тетрамеры и становятся активными. Например, глутаматдегидрогеназа в неактивном состоянии является мономером с молекулярным весом 250 000. При активации АДФ она превращается в тетрамер с молекулярным весом 1 000 000 (179). Аллостерическими ингибиторами этого фермента являются эстрогены.

Циклическая 3', 5'-АМФ, возникающая под влиянием адреналина, глюкагона и АКТГ, является аллостериче-

ским эффектором для фосфоорилазы. По-видимому, таков же механизм торможения глюкокиназы кортикостероидами и СТГ и активация ее инсулином (220).

Аллостерическим взаимодействием гормонов и ферментов можно объяснить также пермиссивное действие гормонов (186). Оно не обусловлено их непосредственным участием в какой-либо реакции, а заключается в повышении реактивности тканей вследствие аллостерического влияния на ферменты. Например, анаболическое действие СТГ проявляется лишь при наличии инсулина, кортикостероидов и тироксина.

Проницаемость мембран — активный ферментативный процесс, обеспечивающий контакт между субстратом и ферментом. Инсулин, тироксин, стероидные гормоны, ГТГ, минералокортикостероиды изменяют проницаемость мембран. С явлением проницаемости связаны процессы всасывания в кишечнике. После удаления надпочечников уменьшается всасывание глюкозы (533) и продуктов расщепления жиров (102), но в результате введения кортикостероидов интенсивность всасывания восстанавливается. После экстирпации гипофиза или поджелудочной железы также понижается всасывание углеводов (189).

Изменение проницаемости мембран, по мнению одних исследователей, заключается в действии гормонов на пиноцитоз (528), по представлению других, — в выполнении гормонами роли поверхностно-активных веществ (273). E. Willmer (538) полагает, что функциональные группы в положении C₃ и C₁₇ способствуют проникновению стероидных гормонов в фосфолипидный слой клетки. Возможно, что гормоны изменяют активность ферментов, от которых зависит проницаемость мембран клетки. Если это так, то вопрос об изменении гормонами проницаемости клеток сводится к вопросу о механизме действия гормонов на ферменты. Сами гормоны при этом должны легко проходить внутрь клеток к генетическому аппарату.

Необходимым условием для проявления действия гормонов является высокая реактивная способность эффекторных органов и тканей, которая зависит от состояния нервной системы. Эстрогенное действие эстрадиола не проявляется, если нервная система животного находится в состоянии фармакологического торможения (104). Аналогично действует тироксин на интенсивность основного обмена. Реактивность щитовидной железы к метил-

тиоурацил
шейного
глицерич
шихся по
Все это
ния дей
ствие дру
можении

Чтобы
же прису
действие

При алка

ствие тир

наружива

повышает

фективно

ся. Микро

тем, при

веществ.

гормонов.

щитовидн

в гормон

монов и к

(168). Та

Некото

ходимо се

единении

катехолам

замедляя

чивость.

Орг

гипо

сист

По И.
ма себя
ляющая

тиоурацилу и ТТГ тоже изменяется после денервации шейного отдела симпатической нервной системы. Гипогликемическое действие инсулина у животных, находящихся под эфирным наркозом, не определяется (134). Все это происходит, вероятно, потому, что для проявления действия какого-нибудь гормона необходимо присутствие других гормонов, которые не выделяются при торможении и выключении нервной системы.

Чтобы гормоны начали действовать, необходимо также присутствие ионов. Ионы кальция и калия тормозят действие тироксина, но усиливают действие адреналина. При алкалозе снижается и может даже прекратиться действие тироксина, а при умеренном ацидозе ($pH=6,4$) обнаруживаются обратные явления. Во время алкалоза повышается поглощение J^{131} щитовидной железой. Эффективность действия адреналина при ацидозе снижается. Микроэлементы, входя в состав ферментативных систем, принимают самое активное участие в обмене веществ. Поэтому они оказывают влияние на активность гормонов. Марганец не препятствует накоплению J^{131} в щитовидной железе, но он предотвращает включение его в гормон (28). Для нормального синтеза тиреоидных гормонов и их действия нужны молибден (164) и кобальт (168). Таких примеров можно привести много.

Некоторым гормонам для проявления действия необходимо связаться белками. АКТГ всегда находится в соединении с белком, так же как и тиреоидные гормоны и катехоламины. Белки потенцируют действие гормонов, замедляя их проникновение в клетки и повышая их устойчивость.

Г Л А В А 2

ОРГАНИЗМ КАК КИБЕРНЕТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА. РОЛЬ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ, ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ ОБЛАСТИ И ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ В САМОРЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

По И. П. Павлову, живой организм—это система, «сама себя поддерживающая, восстанавливающая, направляющая и даже совершенствующая» (118). Таким обра-

зом, организм представляет собой саморегулирующуюся, а следовательно, кибернетическую систему. Поэтому методы кибернетики могут быть использованы для анализа процессов регуляции в организме (121).

Кибернетическая система получает информацию о событиях, происходящих внутри нее и во внешней среде. В живом организме сигналы извне и от внутренних органов воспринимаются рецепторами. Для передачи сигналов от внешнего источника информации служат каналы связи. Сигналы идут так: источник информации — канал связи — приемник информации. Например, когда человек читает книгу, возникает система: книга — орган зрения — нервные пути — кора головного мозга.

Источниками информации для организма могут быть свет, звук, химические вещества и др. При передаче информации из множества возможных сигналов выбирается лишь тот сигнал, который наиболее подходит в данный момент системе.

Передача информации по каналу связи осуществляется путем кодирования, то есть преобразования различных физических раздражителей в один. Например, энергия звука и света передается по нервам в виде электрического потенциала. В кибернетике существует понятие «ограничение разнообразия». Сущность его заключается в том, что при переходе информации с одного кода на другой сохраняется разнообразие получаемых сигналов. В организме это достигается специфическими особенностями органов чувств. В результате ограничения разнообразия организм выделяет из сложной внешней среды элементы.

Наибольшее значение для саморегулирования живых организмов имеет кибернетический принцип обратной связи. По этому принципу для автоматического управления необходимы три условия (см. рис. 8): 1) наличие прямой связи между управляющей и управляемой частями системы, 2) наличие обратной связи, 3) переработка сигналов о состоянии управляемой системы. Для живых организмов обратная связь нужна для поддержания постоянства внутренней среды. Благодаря ей осуществляется терморегуляция, регуляция водно-солевого обмена и другие процессы. При этом измерительное устройство позволяет центральной нервной системе контролировать исполнительный орган и принимать решение в соответствии с полученной информацией. Такими «измерительны-

ми устройствами» в организме являются клетки-пузырьки в гипоталамической области, реагирующие на изменение осмотического давления, а также ее кровеносные капилляры, которые сигнализируют об изменении температуры крови. Гипоталамическая область играет роль устройства управления, эндокринные железы — органы управления.

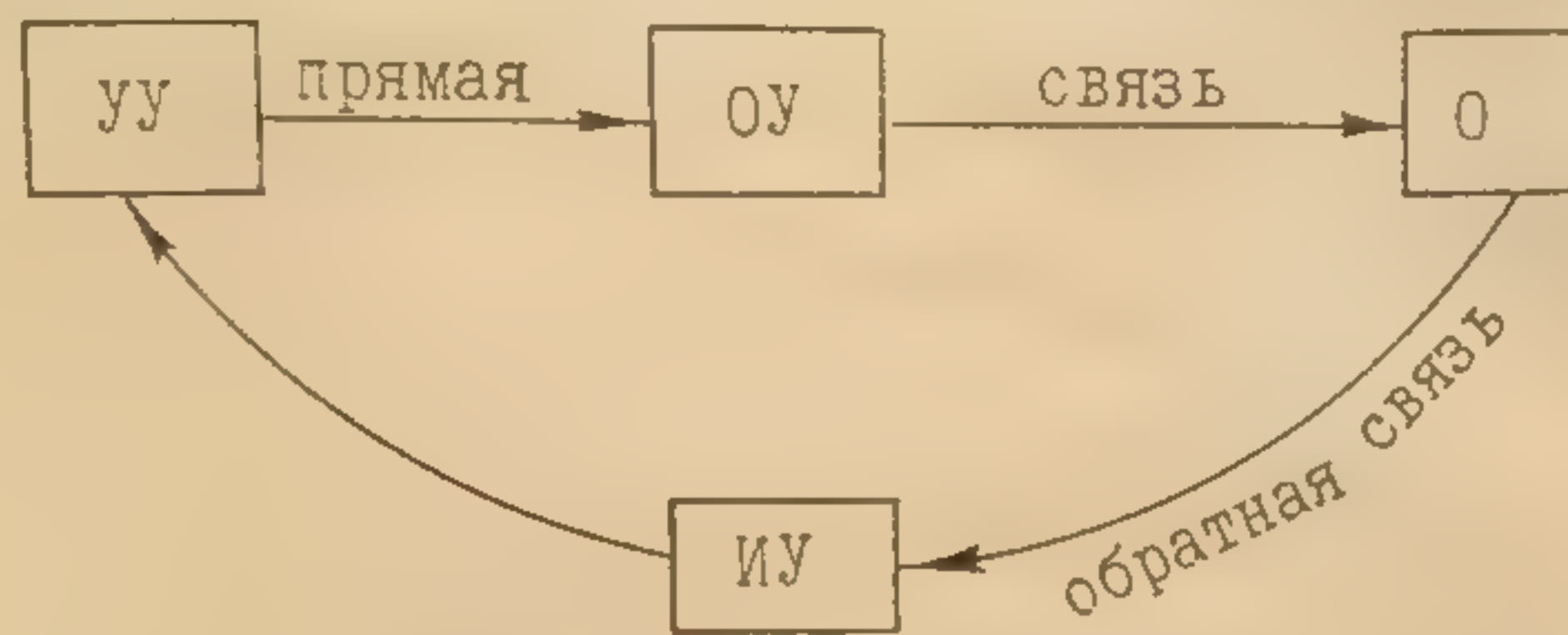


Рис. 8. Принцип кибернетического саморегулирования: УУ — устройство управления; ОУ — орган управления; О — объект управления; ИУ — измерительное устройство.

Обратная связь бывает отрицательной и положительной. Если возникает несогласованность между управляющим объектом и заданной ему программой, управляющее устройство подает команду для устранения несогласованности. Такая обратная связь называется отрицательной. Например, щитовидной железой получена команда: разобщить процессы окислительного фосфорилирования. Повышается образование тепла, увеличивается температура тела. Для ликвидации перегрева тела возникает команда: расширить кожные капилляры. В этом случае результатом действия обратной связи является снижение температуры тела до нормальной. Положительная обратная связь способствует не устранению, а усилению эффекта.

Автоматическое управление в живых организмах может осуществляться в режиме компенсации отклонений и в режиме слежения. В первом случае происходит регулирование процессов в определенных пределах, когда информация, воздействующая на орган управления, является «ошибка системы регулирования», то есть отклонение от заданного состояния, которое режимом компенсации устраняется. В связи с инертностью регулируемых процессов возникшая несогласованность иногда вначале

устраняется не до конца. Пример: повышение артериального давления — есть ошибка системы регулирования сосудистого тонуса. Она служит информацией для центральной нервной системы. В ответ расширяются сосуды. Однако давление нормализуется не сразу, а постепенно (см. рис. 9).

Когда наступает автоматическое регулирование процессов по определенной программе, создается режим сле-

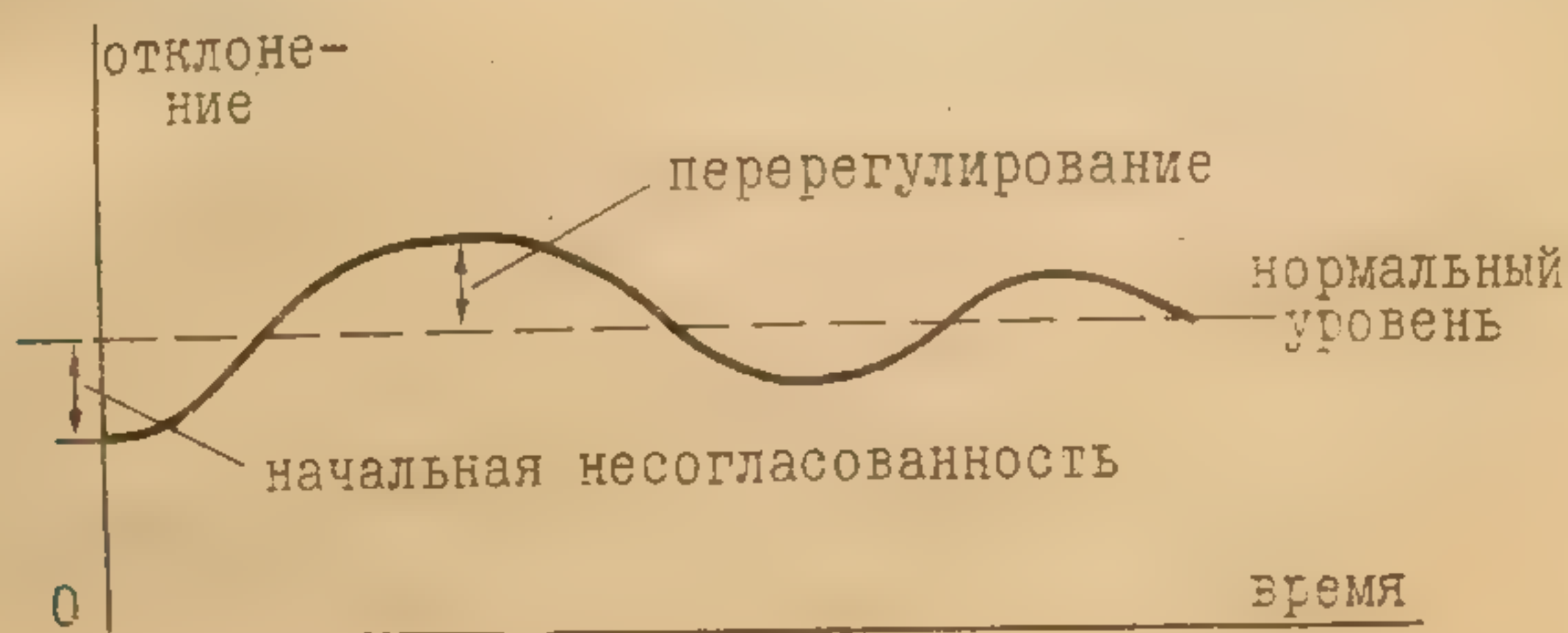


Рис. 9. Схема процесса регулирования.

жения. Программа может определяться внутренними и внешними факторами и стереотипом жизни, например временем суток — пульс ночью урежается, температура тела повышается к вечеру.

Особенностью биологических саморегулирующихся систем является многоконтурность их строения и ступенчатость управления. Первое выражается в регуляции одних и тех же объектов несколькими управляющими устройствами, которые могут взаимно дополнять, корректировать и замещать друг друга. Например, на концентрацию сахара в крови влияет несколько гормонов: инсулин, глюкагон, адреналин, глюкокортикостероиды, тироксин, СТГ. Ступенчатость управления заключается в том, что управляющие устройства являются объектами регулирования. Функции желез, регулирующих содержание сахара в крови, в свою очередь, регулируются гипофизом, гипоталамической областью и корой больших полушарий. Сложная, многоконтурная, ступенчатая система управления способствует быстрому приспособлению организма к самым различным условиям.

В свете кибернетических представлений о регуляции функций организма становится понятным многое из обла-

сти эндокри
но объясни
эндокринны
выделения
креций друг
организм
рующую си
осуществляе
низмом из
ется состав
организмов.

Для освещ
низма необх
кулярной фо
лить роль о
эндокринной
взаимосвязь
гипоталамиче
кринных желе

Взаимос

Хотя струк
гистологами из
ные о ее функ
«Ретикуляр
ротких нейрон
торые прости
среднего мозга
вплоть до коры
Ретикулярна
возбуждение,
афферентной
возбуждения, о
тенцирует. При
анализаторов,
неспецифическ
ские импульсы п
таламической об
в области ретик
зуются, теряя св
Неспецифичес

сти эндокринологии, что на первый взгляд кажется трудно объяснимым. Например, замещение работы одних эндокринных желез работой других желез, повышение выделения в кровотоки одних гормонов и уменьшение секреций других — все это объяснимо, если рассматривать организм как сложную, многоступенчатую, саморегулирующую систему. Регуляция процессов во всех звеньях осуществляется благодаря сигналам, получаемым организмом из внешней среды. Эндокринная система является составной частью кибернетической системы живых организмов.

Для освещения процессов саморегулирования организма необходимо рассмотреть взаимосвязь между ретикулярной формацией и корой головного мозга, определить роль образований гипоталамической области в эндокринной регуляции обмена веществ и установить взаимосвязь между функциями ретикулярной формации, гипоталамической области, гипофиза и секрецией эндокринных желез.

Взаимосвязь между ретикулярной формацией и корой головного мозга

Хотя структурные элементы ретикулярной формации гистологами изучены еще в начале нашего столетия, данные о ее функциях были получены сравнительно недавно.

«Ретикулярная формация состоит из множества коротких нейронных реле, занимающих области мозга, которые простираются от покрышки продолговатого и среднего мозга и дальше через таламус и гипоталамус, вплоть до коры головного мозга» (37).

Ретикулярная формация воспринимает нервное возбуждение, доходящее к ней по коллатералиям от афферентной части анализаторов. После восприятия возбуждения, она «накапливает» его, преобразует и потенцирует. При этом нервные импульсы, приходящие от анализаторов, преобразуются лишь в энергетический, неспецифический компонент возбуждения. Неспецифические импульсы поступают также через ретикулярные ядра таламической области (458). Говоря языком кибернетики, в области ретикулярной формации возбуждения преобразуются, теряя свое разнообразие.

Неспецифические импульсы, которые идут уже от ре-

тикулярной формации, достигнув коры головного мозга, вызывают обширное диффузное возбуждение, захватывающее всю кору больших полушарий (109). Оно становится добавочным энергетическим компонентом для возникновения ощущений, который поддерживает всю кору головного мозга в деятельном состоянии. Таким образом, кора получает импульсы, идущие по афферентным путям и по коллатералям через ретикулярную формацию.

Импульсы с ретикулярной формации возбуждают не только кору головного мозга, но и различные подкорковые центры, особенно гипоталамическую область. Ретикулярная формация является промежуточным преобразователем для афферентных и гуморальных раздражителей, связывающих кору головного мозга с внешней и внутренней средами организма, поэтому ее еще называют ретикулярной активирующей системой.

Без этих раздражений, то есть без получения ретикулярной формацией импульсов из внешней и внутренней среды организма, невозможно ее функционирование. Но она не сможет оказывать влияния на деятельность коры головного мозга, если в омывающей ее жидкости не будет гормонов, главным образом адреналина.

То, что адреналин поддерживает возбудимость коры головного мозга, известно давно. Но сравнительно недавно выяснилось, что адреналин действует на кору головного мозга через ретикулярную формацию. Экспериментальным путем установлено, что при повреждении ретикулярной формации эффект действия адреналина на кору головного мозга не проявляется. Возможно, что адреналин и другие гуморальные раздражители освобождают энергию, благодаря которой ретикулярная формация преобразует, потенцирует и аккумулирует нервное возбуждение, воспринимаемое ею по коллатералям.

Деятельность самой ретикулярной формации, в свою очередь, контролируется и регулируется корой головного мозга. В результате организм адекватно отвечает на раздражения внешней среды. Кора при этом повышает возбудимость рецепторов, улучшает проводимость импульсов по афферентному звену анализатора, способствует увеличению выделения адреналина и др. Кора головного мозга, посылая поток импульсов по кортикофугальным путям, непосредственно воздействует на ретикулярную формацию. Ретикулярная формация возбуждается при

прямом раздражении некоторых областей коры головного мозга, особенно лобной области.

По нисходящей части ретикулярной формации из коры головного мозга через спинной мозг поступают импульсы в различные органы и системы, в частности в афферентные звенья анализаторов. Если удалить кору головного мозга, то торможение функций спинного мозга ретикулярной формацией не проявляется.

Контролируя деятельность ретикулярной формации, кора регулирует ее влияние на собственную возбудимость, то есть воздействие ретикулярной формации на кору головного мозга может изменяться самой корой. Таким образом, здесь наблюдается явление самонастройки коры головного мозга посредством обратной связи.

Роль гипоталамической области в эндокринной регуляции обмена веществ

В гипоталамической области находятся 32 пары ядер нервных клеток. Различают переднюю, среднюю и заднюю группы ядер гипоталамической области. После удаления передних ядер у животных появляются признаки раздражения симпатического отдела вегетативной нервной системы, расширяются зрачки, поднимается шерсть, возникают тахикардия и сердечная аритмия, повышается артериальное давление, увеличивается слюноотделение. Эти же симптомы обнаруживаются при раздражении задних ядер электрическим током. Но после десимпатизации животного или разрушения задних ядер они исчезают и появляются признаки понижения обмена веществ, снижается температура тела. Таким образом, задние ядра гипоталамической области осуществляют интеграцию симпатических функций, а передние — парасимпатических.

Они также оказывают влияние на функции эндокринных желез. При разрушении ядер передней группы наблюдаются гипогликемия и явления несахарного диабета. После разрушения ядер средней группы развивается резко выраженное ожирение и половой инфантилизм животного. Раздражение ядер задней группы влечет за собой мобилизацию углеводных резервов.

Ядра гипоталамической области очень чувствительны к колебаниям температуры, осмотического давления, к

малейшим изменениям содержания гормонов, электролитов и различных химических веществ, циркулирующих в крови. Поэтому они регулируют различные стороны обмена веществ.

В гипоталамической области находится высший центр интеграции вегетативных функций. Гипоталамо-гипофизарная система интегрирует и коррелирует функции эндокринных желез (26). Нервные ядра этой системы переключают нервную регуляцию на гуморальную, и наоборот. Они обеспечивают связь между нервными клетками головного мозга и секреторными клетками эндокринных желез (401). В частности, через подкорковые центры и нервные ядра гипоталамической области кора головного мозга регулирует секрецию гормонов гипофиза.

Связь гипоталамической области с гипофизом осуществляется через нервные волокна, кровеносные и лимфатические сосуды, которые проходят через ножку гипофиза (323). По этим сосудам циркулируют продукты жизнедеятельности нервных клеток некоторых ядер гипоталамической области, обладающих выраженным гормональным действием.

При изменении концентрации кортизона, АКТГ, тиреоидных и половых гормонов в крови изменяется секреторный процесс в паравентрикулярном, супраоптическом и других нейросекреторных ядрах гипоталамической области (65).

В результате совместной деятельности различных ядер гипоталамической области регулируются функции гипофиза. В этих ядрах есть секретизирующие нейроны, в которых при участии рибонуклеопротеидов тиреоидного вещества и ДНК ядер образуется нейросекрет (95). Капли нейросекрета поступают в капилляры и разносятся с током крови в различные органы. В гипофизе они химически трансформируются в тропные гормоны. Нейросекрет обладает способностью активировать ферменты гипофиза. Например, экстракты гипоталамической области повышают активность кислых фосфатаз в гомогенатах аденогипофиза *in vitro* (475). Кроме того, он может непосредственно включаться в метаболические процессы гипофиза (32).

Функциональное гипоталамо-гипофизарное единство можно видеть на примере реакции организма на холод. Н. А. Юдаев (186) представляет механизм этой реакции

так. Холод воспринимается окончаниями периферических нервов организма. Отсюда импульсы поступают в центральную нервную систему и в гипоталамическую область. В процессе передачи импульсов в синапсах выделяются ацетилхолин и другие гуморальные вещества. Они быстро разрушаются там же, где выделяются, поэтому на обмен веществ в тканях не влияют. Однако в это время возбуждаются ядра гипоталамической области. Они начинают выделять нейросекрет, который по порталным венам попадает в переднюю долю гипофиза, способствуя выделению нескольких гормонов. Одним из них является АКТГ, который ускоряет секрецию глюкокортикостероидов. Последние изменяют обмен веществ, приспособляя таким образом организм к пониженной температуре.

От количества выделяемого гипоталамической областью нейросекрета зависит образование в гипофизе АКТГ, ТТГ, СТГ и МСГ. Экстракт из заднего отдела гипоталамической области усиливает секрецию АКТГ гипофизом (488). Во время реакции напряжения возбуждаются ретикулярная формация и гипоталамическая область. В результате выделения АКТГ и гормонов надпочечников усиливается (109). При разрушении срединной возвышенности гипоталамической области у собак резко уменьшается образование кортикостерона, гидрокортизона, ДОКС и особенно альдостерона надпочечниками (83, 223).

Е. Светозаров и Г. Штрайх (139), А. А. Войткевич (32) и другие исследователи установили, что ядра гипоталамической области участвуют в регуляции деятельности гонад. Чтобы гипофиз проявил гонадотропную активность, необходимо сохранить его связь с гипоталамической областью мозга. После перерезки ножки гипофиза или ее сдавления гонады атрофируются, так же как и после гипофизэктомии (199). Ядра срединной возвышенности, серого бугра, инфундибулотуберальной области, вентромедиальное ядро, паравентрикулярные ядра и nucleus arcuatus способствуют усилению гонадотропной функции гипофиза (232). При повреждении этих образований нарушается выделение ГТГ. Функция гонад после разрушения передней части гипоталамической области не изменяется (222). Клетки маммиллярного тела, задней части гипоталамической области, а также клетки, образую-

щие стенку III желудочка, ослабляют гонадотропную функцию гипофиза (199). *Lobus pyriformis* тоже препятствует секреции ГТГ (272).

При определении локализации ядер гипоталамической области, которые влияют на секрецию ФСГ и ЛГ, ученые установили обратную зависимость между накоплением и выделением секрета в паравентрикулярных ядрах гипоталамической области и функцией ФСГ. Экстракт из срединного возвышения этой области и стебля гипофиза повышает активность ФСГ в плазме крови (339). Группа ядер передней части гипоталамической области способствует повышению выделения ЛГ (36). При повреждении этих ядер образование ЛГ нарушается (310). Н. Campbell считает, что ядра, от которых зависит освобождение ЛГ, находятся в преоптической области, ростральной части гипоталамической области и в срединном возвышении (232). Когда поражается серый бугор гипоталамической области, у самок крыс наступает течка, когда же поврежден клювовидный отросток — диэструс. При этом в обоих случаях содержание ЛГ в гипофизе крыс снижается (507). После разрушения переднего отдела гипоталамической области вблизи зрительного перекреста появляется феномен длительной течки и преждевременного полового созревания инфантильных самок морских свинок, а после разрушения срединного возвышения атрофируются яичники. У крыс с поврежденной задней частью срединного возвышения атрофируются семенники и их придатки (12).

Клетки латерального ядра гипоталамической области препятствуют выделению ЛГ (3).

В образованиях гипоталамической области находятся вещества, которые увеличивают активность ГТГ. Под влиянием введенного экстракта из гипоталамической области у крыс, предварительно получавших ГТГ, аскорбиновой кислоты в яичниках становится меньше (406), чем после инъекции одного ГТГ.

В гипоталамической области есть так называемая тиреотропная зона. Одни исследователи считают, что она лежит между супраоптическим и вентромедиальным ядрами (310), другие — что она находится между зрительным перекрестком и срединной возвышенностью (222), третьи определяют ее локализацию в области преаммилярных и маммилярных ядер задней части гипоталамиче-

ской области (74). Кроме твердо установленного факта, что передняя доля гипофиза влияет на функцию щитовидной железы посредством ТТГ, известно, что функция щитовидной железы изменяется в результате деятельности образований гипоталамической области. После перерезки ножки гипофиза функция щитовидной железы понижается. Под действием безбелкового экстракта гипоталамической области усиливается секреция ТТГ.

Когда разрушается *nucleus arcuatus*, секреция ТТГ прекращается (222), но у самок крыс после введения экстрактов из ядер задней части гипоталамической области вес щитовидной железы увеличивается. Этого не бывает после инъекции экстрактов из ядер передней или средней части (201). При повреждении паравентрикулярного, вентрикулярного и дорзомедиального ядер у крыс определяются признаки ослабления функции щитовидной железы: замедление выведения из нее J^{131} и снижение зобогенного действия метилтиоурацила (70). Это свидетельствует о снижении тиреотропной функции гипофиза.

Под влиянием освободившегося из гипоталамической области TRF в гипофизе образуется ТТГ (483). Из задней доли гипофиза TRF попадает в ликвор и в кровь, а затем выводится с мочой. При гипертиреозе количество TRF в моче увеличивается. По мнению Б. В. Алешина и Н. Г. Цариковской, центры гипоталамической области могут также влиять на щитовидную железу минуя гипофиз (3).

В инкубируемом в водном экстракте гипоталамической области гипофизе крысы повышается активность кислой фосфатазы (169). По-видимому, TRF активирует кислую фосфатазу в передней доле гипофиза, что приводит к секреции ТТГ.

Тиреоидные гормоны оказывают влияние на образование и выделение тиреотропина по принципу обратной связи, так как, во-первых, меченые тироксин и трийодтиронин накапливаются в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамической области и в задней доле гипофиза (421), а во-вторых, после инъекции небольших доз тироксина в гипоталамическую область задерживается выведение J^{131} из щитовидной железы, которая очень медленно гиперплазируется, несмотря на воздействие пропилтиоурацила (384). Циркулируя в крови, тиреоидные гормоны затормаживают центры передней части гипоталамической области, которые секретируют TRF, в ре-

зультате понижается тиреотропная функция передней доли гипофиза.

Ядра гипоталамической области изменяют также секрецию СТГ, пролактина и вазопрессина. Если поврежден определенный участок, у крыс снижается образование гормона роста (257). Синтез пролактина под влиянием экстракта из клеток гипоталамической области снижается (347, 504). Вазопрессин и окситоцин продуцируются нейронами супраоптического и паравентрикулярного ядер передней части гипоталамической области, а клетки срединной возвышенности выделяют вещество, аналогичное им, которое необходимо для стимуляции аденогипофиза (38).

Существует обратная связь между функциями гипофиза и ядер гипоталамической области. После гипофизэктомии значительно увеличивается образование нейросекрета в нервных клетках супраоптических и паравентрикулярных ядер (95). При усиленной продукции тропных гормонов аденогипофиза уменьшается количество нейросекрета (153).

При повышении в крови концентрации кортикостероидов (438) или половых гормонов (469) отчетливо изменяется электрическая активность клеток гипоталамической области. У кастрированных крыс в паравентрикулярных ядрах накапливается нейросекрет (65), но после введения эстрадиола и прогестерона он исчезает и часть клеток супраоптических ядер редуцируется (297).

Взаимосвязь функций ретикулярной формации, гипоталамической области, гипофиза с секрецией эндокринных желез

В гипоталамической области есть элементы ретикулярной формации (паравентрикулярные, медиальные ядра и срединное возвышение), которые связывают ретикулярную формацию мозга с вегетативными центрами этой области (37). От них во многом зависит выделение нейросекрета и функции гипофиза. Таким образом, клетки гипоталамической области регулируют образование гормонов в гипофизе путем изменения продукции нейросекрета и активации элементов ретикулярной формации.

Воздействие ретикулярной формации на деятельность эндокринной системы осуществляется тройко: изменением

Рис. 10.
между ре-
цией ство-
ной обла-
стью гипофиза

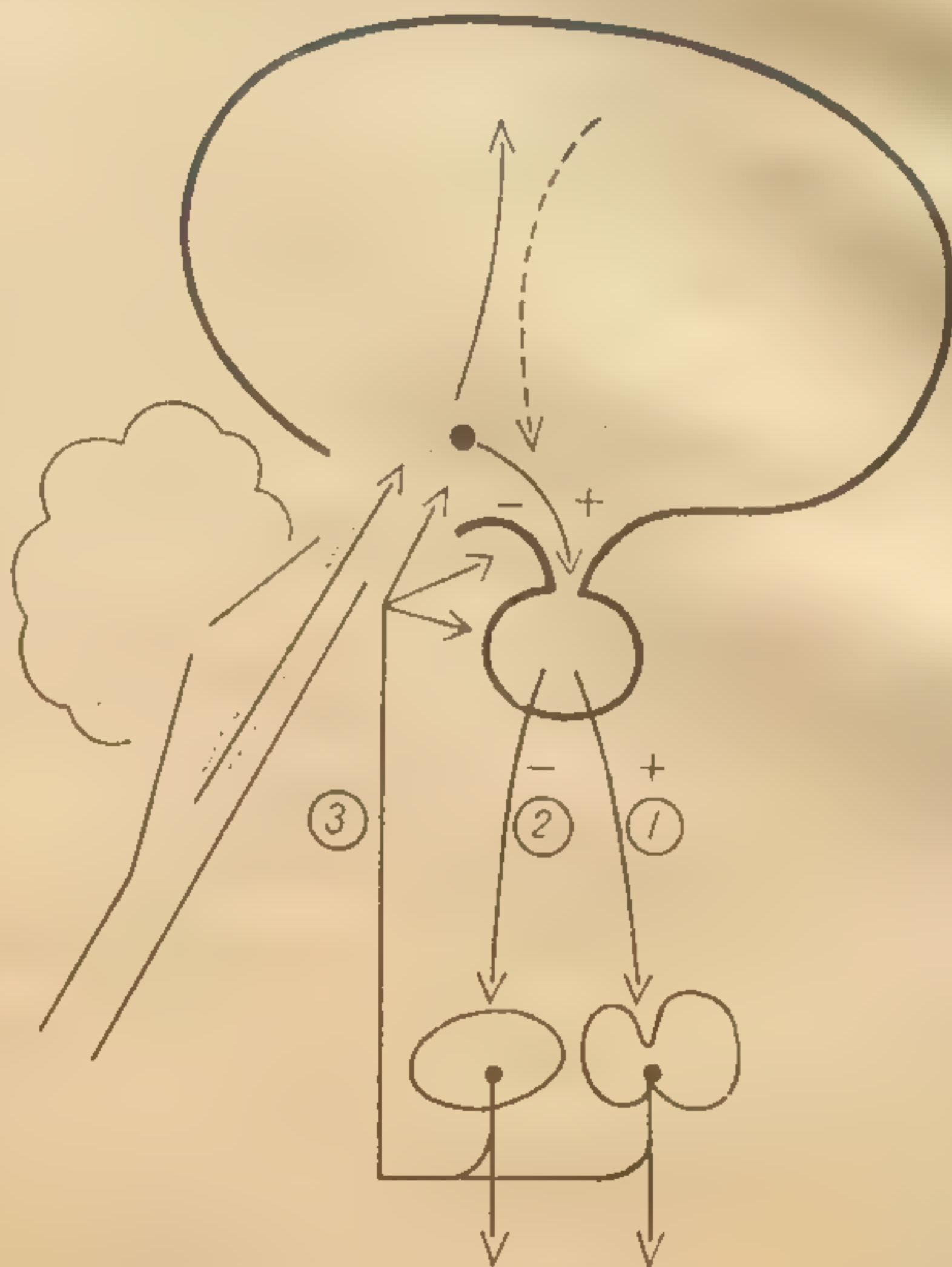
1 — центральная часть воз-
вышения гипоталамической области
гипоталамической области
зат действия
доли гипофиза
яичники); 3 —
монов щито-
идов (и др.)
щих под
Эта связь ча-
ся через
ласть, кото-
цию гормон-
физа

активност-
гипофиза
тонуса р-
лов цент-
ной сист-
эндокрин-
зи ретик-
рис. 10).

О влия-
пофизар-
когда бы-
дражая
ками об-
(401). Б-
надпочеч-
(540). П-
формаци-
области
ция щит-
выделени-
поврежде-
сти меж-
возвыше-
железы
гипотала-
видного
развиваю-

Рис. 10. Схема взаимосвязей между ретикулярной формацией ствола мозга (пунктирная область) и гипоталамо-гипофизарной системой:

1 — центры гипоталамической области возбуждают переднюю долю гипофиза (ось гипофиз — щитовидная железа); 2 — центры гипоталамической области тормозят действие гормонов передней доли гипофиза (ось гипофиз — яичники); 3 — обратная связь гормонов щитовидной железы и яичников (и других органов, находящихся под влиянием гипофиза). Эта связь частично осуществляется через гипоталамическую область, которая регулирует секрецию гормонов с помощью гипофиза (по G. Harris).



активности гипоталамо-гипофизарной системы, тонуса различных отделов центральной нервной системы и функций эндокринных желез (21) (см. схему функциональной связи ретикулярной формации с эндокринной системой на рис. 10).

О влиянии ретикулярной формации на гипоталамо-гипофизарную систему стало известно значительно больше, когда были изучены механизмы образования АКТГ. Раздражая ядра миндалевидного тела, I. Mason с сотрудниками обнаружил резкое увеличение секреции АКТГ (401). Если эти ядра повреждены, атрофируется кора надпочечников, так как уменьшается выделение АКТГ (540). При раздражении электротоком ретикулярной формации в области переднего отдела гипоталамической области и ее срединной возвышенности повышается функция щитовидной железы (74) вследствие повышения выделения ТТГ. S. Reichlin отметил, что у животных с поврежденными образованиями гипоталамической области между паравентрикулярными ядрами и срединным возвышением резко ослабляется функция щитовидной железы (452). В результате раздражения передней части гипоталамической области или средней части миндалевидного ядра у неполовозрелых крыс преждевременно развиваются яичники (272), потому что начинает усилен-

но выделяться ФСГ. Половое созревание крыс задерживается, если им вводится аминазин, который блокирует возбуждение ретикулярной формации (96). У крыс с поврежденными маммиллярными телами атрофируются семенники (222).

Гормоны также оказывают обратное влияние на ретикулярную формацию ствола мозга (13) и косвенно — головного мозга (360). Катехоламины оказывают непосредственное воздействие на элементы ретикулярной формации (50). Об этом можно судить по таким фактам: в стволе мозга, где находятся элементы ретикулярной формации, определяется высокая концентрация катехоламинов (519); после разрушения восходящей системы ретикулярной формации на уровне среднего мозга полностью прекращается возбуждающее влияние адреналина на кору больших полушарий (452); ретикулярные структуры очень чувствительны к адреналину и норадреналину (540), особенно в области маммиллярных тел (438).

При раздражении семенников изменяется биоэлектрическая активность гипоталамического отдела ретикулярной формации (74). Внутривенное введение питуитрина сопровождается повышением функций ретикулярной формации среднего мозга и образований задней части гипоталамической области (133). Под влиянием инсулина снижается биоэлектрическая активность структур передней и задней частей гипоталамической области и двигательной зоны коры головного мозга (74).

Г Л А В А 3 ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ

В гомогенате или изолированном органе гормон проявляет свое действие несколько иначе, чем в целом организме. Поэтому судить о его истинном влиянии на организм можно только приблизительно. Например, ДОКС и кортизон, введенные крысам внутримышечно, вызывают увеличение веса печени и повышают включение C^{14} -глицина в ее белки, если же эти гормоны добавить к срезам тканей, в клетках снижаются процессы дыхания и включения глицина в белки (186). Кортизон *in vitro* проявляет большую глюкокортикостероидную активность, но препятствует накоплению гликогена в изолированной диа-

фрагме (189). Такая разница в действии кортикостероидов *in vivo* и *in vitro* объясняется тем, что в организме их действия взаимосвязаны.

Гормоны в совокупности представляют собой систему, которая способна перестраиваться. Перестройка осуществляется различными способами. Так, при избытке какого-либо гормона в организме уменьшается его продукция, и наоборот, синтез гормона усиливается, если в организме его мало. Если одних гормонов выделяется недостаточно, увеличивается секреция других. Отмечается и противоположный эффект. Одни гормоны могут способствовать образованию других, влияют на направление их синтеза, поэтому взаимоотношение гормонов изменяется.

Все эти способы перестройки гормональной регуляции возможны потому, что в результате взаимодействия гормонов в одних случаях возникает функциональный антагонизм, а в других — функциональный синергизм. При функциональном антагонизме гормоны действуют друг на друга по принципу обратной связи.

Принцип обратной связи между гормонами был назван М. М. Завадовским (34) принципом «плюс-минус взаимодействия». Сущность его заключается в следующем: органы или процессы взаимосвязаны, причем первый орган или процесс повышает функции второго, а второй — понижает функции первого, и наоборот. Схематически это взаимо-

действие выражается так: $x \overset{+}{\rightleftarrows} y$, где x повышает функции y , а y понижает функции x .

Благодаря принципу обратной связи создаются устойчивые биологические системы (107). Принципом «плюс-минус взаимодействия» М. М. Завадовский объяснил явление компенсаторной гипертрофии органов. Например, тормозное действие яичников на гонадотропную функцию гипофиза после удаления одного из них ослабляется. В результате увеличивается секреция ГТГ и оставшийся яичник гипертрофируется. Таким образом, возникает плюс-минус взаимодействие между ГТГ и яичником. Явление, описанное М. М. Завадовским, было в дальнейшем подтверждено результатами многочисленных наблюдений и исследований.

ТТГ, ГТГ и АКТГ способствуют выделению тиреоидных, половых гормонов и гормонов коры надпочечников.

Но при повышении содержания последних в крови понижаются тропные функции аденогипофиза. В обратном воздействии процессов участвуют гормональный и нервный факторы. Первый проявляется непосредственным действием гормонов на обмен веществ — например гипофиз реагирует на изменение содержания в крови тироксина, половых гормонов или кортикостероидов (9), — второй способствует взаимодействию между передней долей гипофиза и зависящими от нее железами с помощью центров гипоталамической области и высших отделов головного мозга (184). Усиление секреции инсулина в условиях гипергликемии или повышение функции паращитовидных желез, когда уменьшается содержание кальция (13) в крови, осуществляются при участии центральной нервной системы.

При совместном действии (функциональном синергизме) гормонов возникающий эффект становится заметнее и держится дольше, чем при их раздельном действии, или наблюдается обратный эффект (34). У животных, больных диабетом, гормон роста не задерживает азот в организме. Если же им одновременно с гормоном роста вводится инсулин, то азот задерживается (81). Кортикостероиды удлиняют кратковременное гипергликемическое действие адреналина, а адреналин, в свою очередь, усиливает действие глюкокортикостероидов.

Большие и малые дозы гормонов на функции эндокринных желез действуют по-разному. Андрогены в малых дозах подавляют гонадотропную функцию гипофиза, тем самым понижая функцию семенников или вызывая их атрофию, а в больших дозах вызывают противоположный эффект: способствуют увеличению размеров семенников и усилению пролиферации зародышевого эпителия. При этом гормон проявляет двойное действие: подавляет гонадотропную функцию гипофиза и повышает функции семенников.

Вследствие гиперфункции щитовидной железы повышается секреция кортикостероидов (185). Тироксин усиливает действие адреналина путем повышения чувствительности к нему симпатической нервной системы (80). Эстрогены, тестостерон и гидрокортизон способствуют увеличению содержания пролактина в тканях. Эстрадиол, добавленный в культуру гипофиза, вызывает выделение больших количеств пролактина в окружающую среду

(165). У самок крыс после введения им эстрогенов повышается секреция АКТГ. Это стимулирующее действие гормонов на другие железы внутренней секреции проявляется при реакции напряжения. Воздействуя на организм неспецифическим раздражителем во время этой реакции, можно отметить повышение секреции адреналина и АКТГ. АКТГ способствует усиленному выделению глюкокортикостероидов (310). Тиреоидные гормоны влияют на метаболизм стероидных гормонов, изменяя количественные соотношения между ними (187).

Проявления взаимосвязи действия гормонов

У млекопитающих с удаленной щитовидной железой нарушаются функции яичников и атрофируются семенные канальцы (34). Тироксин ускоряет половое созревание и вызывает усиление сперматогенеза вследствие его влияния (как и всех тиреоидных гормонов) на гонадотропную функцию гипофиза. В свою очередь, половые гормоны способствуют накоплению йода в щитовидной железе (3), но при длительном действии тестостерона гормональная активность щитовидной железы снижается (230) и в крови уменьшается количество связанного с белком йода (104).

Тиреоидные гормоны необходимы для нормальной функции надпочечников. Введение мышам тироксина сопровождается увеличением у них в плазме свободных и связанных кортикостероидов. Однако у больных тиреотоксикозом вследствие чрезмерной стимуляции надпочечников отмечается истощение их ткани (449). Установлена также обратная зависимость между действием кортикостероидов и функцией щитовидной железы. У животных, которым имплантирована кора надпочечников, снижается функция щитовидной железы, железа подвергается дегенерации и даже атрофии (132).

При пониженной функции щитовидной железы функция инсулярного аппарата повышается, а при гипертиреозе — понижается (103). Адреналин и вазопрессин усиливают функцию щитовидной железы, чувствительность которой к ТТГ под влиянием этих гормонов повышается. Под действием больших доз тиреоидина снижается количество адреналина в надпочечниках и норадреналина — в моче (103). В сердечной мышце тироксин увеличивает

содержание катехоламинов. Вероятно, действие катехоламинов потенцируется тиреоидными гормонами (124).

Больные диабетом выделяют с мочой повышенное количество 17-оксикортикостероидов, но при лечении инсулином выделение 17-оксикортикостероидов нормализуется (41). У крыс гидрокортизон повышает активность глюкозо-6-фосфатазы почек и трансаминаз печени. После введения крысам, получающим гидрокортизон, инсулина снижается активность этих ферментов (67). Кортикостероиды обладают диабетогенным действием (27).

После внутривенной инъекции инсулина надпочечники увеличивают секрецию адреналина, при этом в них уменьшается содержание катехоламинов. В то же время большими дозами адреналина можно ликвидировать инсулиновую гипогликемию (80).

Для проявления действия СТГ необходимо присутствие инсулина. Если СТГ вводить депанкреатизированным кошкам, то синтез белка у них не изменяется и содержание азота в организме остается прежним, но при условии поступления в ткани инсулина СТГ проявляет диабетогенное действие. Он вызывает гипергликемию и тем усиливает секрецию инсулина (52).

Инсулин необходим для проявления действия половых гормонов. Так, например, анаболическое действие тестостерона в организме панкреатэктомизированных собак прекращается (81).

Синтез эстрогенов яичниками регулируется гонадотропными гормонами, а секреция их корковым веществом надпочечника регулируется АКТГ (38). В свою очередь, эстрогены оказывают влияние на продукцию и секрецию АКТГ, гонадотропных гормонов и ТТГ. В результате продолжительного введения эстрогенов количество АКТГ в крови увеличивается (104). Однако эстрогены снижают чувствительность надпочечников к стимулирующему действию АКТГ (252), в больших дозах они уменьшают образование и выделение гонадотропных гормонов (469).

Применяя большие дозы эстрогенов, Л. М. Макаревич-Гальперин и С. Н. Ушенко отметили увеличение содержания гликогена в печени, но у крыс с удаленными гипофизом и надпочечниками оно остается прежним (387). Это свидетельствует о том, что эстрогены изменяют количество гликогена в печени косвенным путем, воздействуя на надпочечники и гипофиз. Андрогены препятству-

ют выделению ГТГ (237). Тестостерон понижает способность гипофиза выделять ФСГ (451) и уменьшает содержание ЛГ в гипофизе (425). Под действием андрогенов сильно уменьшается выделение АКТГ. Если же секреция андрогенов снижена, увеличивается продукция АКТГ (388).

Введение кроликам больших доз тестостерона сопровождается увеличением объема паращитовидных желез, гипертрофией их клеток и появлением многочисленных липохромных клеток. После инъекции паратгормона повышаются функции семенников у кроликов (410). Окситоцин у кастрированных самцов крыс снижает выделение ЛГ (217).

Чтобы проявилось влияние СТГ на рост организма, необходимо присутствие минералокортикостероидов, которые, по-видимому, оказывают на СТГ перmissive действие (341). Кортизон препятствует мобилизации жира и вместе с АКТГ — появлению «ростового эффекта» СТГ (69). У гипофизэктомированных животных после одновременного введения СТГ и АКТГ определяется меньший прирост веса тела, чем после инъекции одного СТГ (38). СТГ является синергистом многих гормонов. Он стимулирует интерстициальные клетки яичников, повышает продукцию эстрогенов, регулирует выделение минералокортикостероидов (52) и способствует большей задержке ими натрия в организме.

Между действием кортикостероидов и действием вазопрессина существует зависимость. У крыс, оставшихся без воды в течение 48 часов, понижается содержание вазопрессина в нейрогипофизе. Альдостерон вызывает перемещение воды из клеток во внеклеточное пространство, вследствие этого в организме накапливается натрий и уменьшается количество калия. При дополнительном введении вазопрессина это действие альдостерона не проявляется (295). Вазопрессин увеличивает содержание внутриклеточного калия в мышцах, в то время как минералокортикостероиды его уменьшают. При недостатке вазопрессина в организме повышается активность коры надпочечников, но образующиеся кортикостероиды быстрее выводятся.

Катехоламины участвуют в приспособительных реакциях организма в тесной взаимосвязи с кортикостероидами. Кортизон и гидрокортизон повышают «чувствитель-

ность» тканей сердца и сосудов к катехоламинам. Катехоламины, в свою очередь, усиливают производимый глюкокортикостероидами эффект. Таким образом, кортикостероиды и катехоламины часто действуют как функциональное единое целое (80). Кортизон способствует выделению свободных жирных кислот из жировой ткани. Это действие потенцируется адреналином (415).

Примером взаимодействия гормонов может служить адаптационный синдром Селье, который проходит 3 стадии. В первую стадию, «стадию тревоги», в результате стимуляции надпочечников АКТГ, секреция которого повышается, уменьшается количество аскорбиновой кислоты и холестерина в надпочечниках и ускоряется синтез кортикостероидов. Усиливается также выделение СТГ. Во второй стадии, «стадии резистентности», продукция АКТГ еще более увеличивается. В результате заметно повышается вес надпочечников, в них восстанавливаются липоидные гранулы и количество аскорбиновой кислоты. Одновременно прекращается секреция СТГ, ГТГ и пролактина, гонады атрофируются, приостанавливается лактация. Если действие неблагоприятного фактора прекращается, все процессы постепенно нормализуются. Если оно продолжается, то наступает третья стадия, «стадия истощения». Как следствие гиперфункции надпочечников наступает истощение клеток, дегенерация и атрофия надпочечниковой ткани. Вследствие нарушения углеводного обмена развивается гипогликемический шок и наступает смерть.

Ю. Б. Скебельская (145) установила, что во время реакции напряжения снижаются функции щитовидной железы, уменьшается содержание йода, связанного с белком крови, замедляется выделение тиреоидных гормонов в кровь (225), клетки фолликулярного эпителия в железе уплощаются. Щитовидная железа быстро реагирует на действие неблагоприятного фактора. Если его воздействие прекращается, компенсаторно повышается поглощение йода железой, если же оно продолжается, функция щитовидной железы понижается.

Во время реакции напряжения в крови повышается концентрация вазопрессина. Вначале, под влиянием импульсов из коры больших полушарий, возбуждаются центры гипоталамической области. В результате из нейрогипофиза начинает выделяться вазопрессин (145). Сле-

добавле
выделяе
а также
щитовид
Нема
ганизма
Обыч
по при
жения —
лучают
руемые
В ре
неблаго
ры, кора
тры гипо
щитовид
нять скор
предупре
и быстры
действие
мия, пове
ных сокра
го мозга
изменени
тикостеро
сопротивл
мость рет
чение для
время ре
поталамо
ная функ
В резу
ся больш
меняющи
ществ сам
замедляю
монов к с
первых, в
цией их д
в-третьих,
формации

9 Зак. 627

довательно, в этот период в организме идут два процесса: выделяется АКТГ и повышается функция надпочечников, а также выделяется вазопрессин и снижается функция щитовидной железы.

Немаловажную роль в адаптационных реакциях организма играет симпатико-адреналовая система.

Обычно секрецию АКТГ регулируют кортикостероиды по принципу обратной связи, а во время реакции напряжения — центры гипоталамической области, которые получают от коры больших полушарий импульсы, потенцируемые ретикулярной формацией.

В реакции напряжения последовательно участвуют неблагоприятный фактор, который действует на акцепторы, кора головного мозга, ретикулярная формация, центры гипоталамической области, гипофиз, надпочечники и щитовидная железа. Кора головного мозга может изменять скорость протекания реакции напряжения и даже предупреждать ее возникновение. Одной из самых ранних и быстрых реакций организма на неблагоприятное воздействие является выделение адреналина. Гипергликемия, повышение кровяного давления, учащение сердечных сокращений наступает еще до оценки корой головного мозга создавшегося угрожающего положения. Другие изменения организма, которые под влиянием АКТГ и кортикостероидов развиваются более медленно, повышают сопротивляемость организма вредному агенту. Возбудимость ретикулярной формации имеет первостепенное значение для развития общего адаптационного синдрома. Во время реакции напряжения ретикулярная формация и гипоталамо-гипофизарные образования действуют как единая функциональная система (21).

В результате взаимодействия гормонов обеспечивается большая приспособляемость организма к быстро изменяющимся внешним условиям. Процессы обмена веществ самопроизвольно, без участия нашего сознания, то замедляются, то ускоряются, благодаря способности гормонов к саморегулированию, которое обеспечивается, во-первых, взаимодействием гормонов, во-вторых, корреляцией их действия центрами гипоталамической области и, в-третьих, потенцированием этой системы ретикулярной формацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамянц А. Р. Экспериментальная медицина, 1937, 8, 49.
2. Азявчик А. В. Биохимия, 1949, 5, 405.
3. Алешин Б. В., Цариковская Н. Г. Успехи современной биологии, 1965, 59, 2, 284.
4. Алиевская Л. Л., Капланский С. Я. Вопросы медицинской химии, 1937, 13, 1, 83.
5. Бабенко Г. А. и др. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции эндокринологов. М., 1962, 42.
6. Бакшеев Н. С. Доклады и сообщения Ужгородского университета (серия медицинская), 1959, 3, 36.
7. Балаховская М. И. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1963, 9, 6, 100.
8. Балаховский С. Д., Балаховский И. С. Методы химического анализа крови. М., Медгиз, 1953.
9. Баранов В. Г. Болезни эндокринной системы и обмена веществ. Л., Медгиз, 1955.
10. Баркер С. Б. В кн.: Щитовидная железа. Л., Медгиз, 1963, 52.
11. Баштан Ф. А., Москалюк Л. И. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции эндокринологов. М., 1962, 50.
12. Беленев Ю. Н., Кабак Я. М. Научные доклады высшей школы, 1959, 141, 2, 77.
13. Бенетато Г. и др. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, 5, 43.
14. Берзин Т. Биохимия гормонов. М., «Мир», 1954.
15. Бернар К. Лекции по экспериментальной патологии (пер. с фр.). М.—Л., 1937.
16. Берхин Е. Б., Дудкова В. А. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1962, 8, 3, 317.
17. Бобер И. П. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1962, 8, 6, 80.
18. Браунштейн А. Е. Украинский биохимический журнал, 1955, 27, 3, 421.
19. Брейтбург А. М. Физиологический журнал СССР, 1940, 29, 83.
20. Букин В. Н. и др. Успехи современной биологии, 1955, 40, 3, 269.
21. Бунцер Я. М. Успехи современной биологии, 1964, 57, 1, 143.
22. Бывшук Н. С. Вопросы медицинской химии, 1963, 9, 4, 411.
23. Быков К. М., Курцин И. Т. Кортико-висцеральная патология. М., Медгиз, 1960.
24. Бышевский А. Ш. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1960, 6, 2, 32.

25. Вакиль С. И. В кн.: Биосинтез липидов. Изд. АН СССР. М., 1962.
26. Васюкова Е. А. Церебрально-гипофизарные заболевания. М., 1952.
27. Веллер Н. С., Чарная П. М. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1956, 2, 5, 44.
28. Вержиковская Н. В., Швайко И. И. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, 5, 5, 90.
29. Веселкина В. М. Успехи современной биологии, 1947, 24, 33.
30. Виноградский А. Б. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1960, 6, 5, 67.
31. Войнар А. О. Микроэлементы. М., 1962.
32. Войткевич А. А. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1963, 9, 1, 113.
33. Воложин А. И. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1966, 10, 4, 54.
34. Вундер П. А. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1962, 8, 1, 117.
35. Вьярт Э. А., Ульст В. Ю. Тезисы докладов 1-й Научной конференции по вопросам витаминологии. Таллин, 1954, 5.
36. Гармашева Н. Л. В кн.: Механизм патологических реакций. Ленинград, 1940, 2, 30.
37. Гаррис Д. В. кн.: Ретикулярная формация мозга (пер. с англ.). М., 1962, 191.
38. Гасанов С. Г. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1960, 6, 5, 27.
39. Генес С. Г. Успехи современной биологии, 1957, 14, 2, 186.
40. Гинецинский А. Г. Физиологические механизмы водно-солевого равновесия. М.—Л., «Наука», 1964.
41. Гинчерман Е. З. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1960, 6, 6, 16.
42. Гольдштейн Б. И. и др. Биохимия, 1946, 2, 447.
43. Гольдштейн Б. И. Биохимия, 1957, 22, 995.
44. Грейсер А. Е. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1957, 5, 4, 77.
45. Грищенко Е. М. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1961, 7, 2, 14.
46. Громов К. Г. Тезисы докладов I Всесоюзного биохимического съезда. Л., 1964, 2, 175.
47. Губский К. Г. Тезисы докладов I Всесоюзного биохимического съезда. Л., 1964, 2, 129.
48. Гулый М. Ф. Тезисы докладов конференции по вопросу о механизме действия гормонов. Киев, 1957, 56.
49. Давтян Н. К. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции эндокринологов, 1962, 133.
50. Дель П. В. В кн.: Ретикулярная формация мозга (пер. с англ.). М., 1962, 325.
51. Диккенс Ф. и др. В кн.: Регуляция клеточного обмена (пер. с англ.). М., ИЛ, 1962, 178.
52. Дильман В. М. Клиническое применение половых гормонов и их аналогов. Вильнюс, 1961.
53. Дозорец Ю. Л. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1960, 6, 5, 62.

54. Дорфман Р. И. В кн.: Биосинтез липидов. Изд. АН СССР. М., 1962, 336.
55. Доста Г. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1963, 55, 6, 59.
56. Дубнов М. В. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1956, 2, 3, 96.
57. Егорова Л. И. Лечение глюкокортикоидами и АКТГ. М., Медгиз, 1965.
58. Епифанова О. И. Успехи современной биологии, 1964, 58, 1 (4), 31.
59. Ермулович Я. В., Брейтман Р. М. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, 5, 1, 66.
60. Зайцев В. Ф. Клиническая медицина, 1960, 38, 7, 86.
61. Зарубина Н. А. и др. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции эндокринологов, 1962, 170.
62. Заславская Г. А. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции эндокринологов, 1962, 171.
63. Захаров С. В., Татаринов Ю. С. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1960, 6, 4, 96.
64. Землянская С. Т. Украинский биохимический журнал, 1967, 39, 1, 92.
65. Зубкова Е. И. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1962, 8, 1, 21.
66. Ильин В. С. Доклады АН СССР, 1961, 141, 227.
67. Ильин В. С., Поликарпова Л. И. Вопросы медицинской химии, 1967, 13, 3, 273.
68. Ильин В. С., Титова Г. В. Вопросы медицинской химии, 1956, 2, 3, 203.
69. Исиченко Н. А. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1962, 8, 4, 29.
70. Кабак Я. М., Никитина М. М. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1962, 8, 2, 3.
71. Какушкина Е. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1939, 7, 1, 13.
72. Калиман П. А. Биохимия, 1961, 26, 2, 284.
73. Кандров В. И. и др. Проблемы эндокринологии, 1967, 13, 2, 70.
74. Кахана М. С. Кортико-висцеральная регуляция функции щитовидной железы. Кишинев, 1960.
75. Кватер Е. И. Гормональная диагностика в акушерстве и гинекологии. М., Медгиз, 1959.
76. Киршенблат Я. Д. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1956, 2, 6, 108.
77. Кильдема Л. Известия АН ЭССР (серия биологическая), 1966, 15, 4, 582.
78. Ковалев М. М. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1960, 6, 3, 52.
79. Колли Е. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1953, 36, 7, 27.
80. Комиссаренко В. П. В сб.: Современные вопросы эндокринологии. Москва, 1960, 30.
81. Крал М. В кн.: Диабет (пер. с англ.). М., «Медицина», 1964, 106.
82. Кузин А. М., Лебедева Н. Е. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1963, 9, 1, 34.
83. Кунцевич М. В. Проблемы эндокринологии, 1967, 13, 2, 61.

84. Лазаров А. В кн.: Диабет (пер. с англ.). М., «Медицина», 1964, 31.
85. Левин О., Гольдштейн М. В кн.: Диабет (пер. с англ.). М., «Медицина», 1964, 73.
86. Лейбсон Л. Г. Сахар крови. М.—Л., Медгиз, 1962.
87. Лейтес С. М., Павлов Г. Т. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1958, 8, 48.
88. Лейтес С. М., Смирнов Н. П. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1959, 6, 58.
89. Лейтес С. М., Якушева Т. С. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1955, 1, 6, 47.
90. Лесли И. В кн.: Нуклеиновые кислоты (пер. с англ.). М., ИЛ, 1957, 128.
91. Лесной С. К. В кн.: Руководство по клинической эндокринологии, М., 1958, 221.
92. Ли Ч. Х. В кн.: Современные проблемы биохимии (пер. с англ.). М., ИЛ, 1961, 43.
93. Лиманова Е. Е. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1964, 10, 1, 70.
94. Логучев С. С. и др. Цитология, 1962, 4, 4, 381.
95. Майорова В. Ф. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1962, 8, 5, 21.
96. Майсурадзе Н. З. Материалы научной конференции по проблеме: механизмы кортико-висцеральных взаимоотношений, 1960, 181.
97. Макаревич-Гальперин Л. М., Ушенко С. Н. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1957, 3, 4, 16.
98. Манухин Б. Н. Биохимия, 1962, 27, 4, 615.
99. Марраци А. С. В кн.: Биохимия психозов (пер. с англ.). М., ИЛ, 1963, 275.
100. Маске Х. В. В кн.: Диабет (пер. с англ.). М., «Медицина», 1964, 44.
101. Машковцев А. А. Успехи современной биологии, 1949, 28, 1, 47.
102. Медведев Б. М., Файтельберг Р. И. Украинский биохимический журнал, 1947, 19, 2, 198.
103. Мельник Г. Ф., Шевчук И. А. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции эндокринологов. М., 1962, 276.
104. Милку Ш. Т. Терапия эндокринных заболеваний. Бухарест, 1962.
105. Михайлова И. В. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1956, 2, 1, 79.
106. Могилевский А. Я., Леонова Н. Н. Доклады АН СССР, 1967, 172, 3, 741.
107. Монсеев В. Д. Вопросы кибернетики в биологии и медицине. М., 1960.
108. Моно Ж., Жакоб Ф. В кн.: Регуляторные механизмы клетки. (пер. с англ.). М., 1964, 477, 174.
109. Мэгуи Г. Бодрствующий мозг (пер. с англ.). М., 1961.
110. Мясников А. Л., Герасимова Е. Н. В кн.: Применение стероидных гормонов в клинике внутренних болезней. М., Медгиз, 1962, 16.
111. Нарахара Х. Т. В кн.: Диабет (пер. с англ.). М., «Медицина», 1964, 243.
112. Нейфах С. А. Тезисы докладов I Всесоюзного биохимического съезда, 1964, 1, 79.

113. Никитин В. Н. В кн.: Регуляция вегетативной и анимальной функций в онтогенезе. М., «Наука», 1966, 58.
114. Новикова Н. В. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1956, 2, 2, 103.
115. Новорасова П. Я., Фейгельсон А. А. Труды Саратовского мед-института, 1959, 26 (43), 76.
116. Ньюман В., Ньюман А. Минеральный обмен кости (пер. с англ.). М., ИЛ, 1961.
117. Ольшанская А. Д., Новикова М. А. Вопросы медицинской хи-мии, 1967, 13, 4, 43.
118. Павлов И. П. Полное собрание трудов, 1949, 3, 391.
119. Павлова Е. Б. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1958, 6, 6, 3.
120. Панков Ю. А. Успехи современной биологии, 1959, 47, 3, 347.
121. Парин В. В., Баевский Р. М. Кибернетика в медицине и физио-логии, М., 1963.
122. Петрова А. Н., Бекина Р. М. Биохимия, 1956, 21, 3, 368.
123. Полянцева Л. Р., Рогов А. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1960, 50, 9, 61.
124. Попов А. В. Проблемы эндокринологии, 1967, 4, 107.
125. Протасова Т. Н. Биохимия, 1953, 18, 1, 89.
126. Райскина М. Е. Биохимия нервной регуляции сердца. М., Мед-гиз, 1962.
127. Рахлин Л. М., Дрягина-Федорова М. К. В кн.: Применение сте-роидных гормонов в клинике внутренних болезней. М., Медгиз, 1962.
128. Ренолд А., Уайнгрэд А. В кн.: Диабет (пер. с англ.). М., «Меди-цина», 1964, 113.
129. Розенфельд Е. Л., Кобзева А. А. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1956, 2, 3, 88.
130. Росин Я. А. Нейро-гуморальная регуляция и гематоэнцефали-ческий барьер. М., Медгиз, 1961.
131. Росс Е. Альдостерон в клинической и экспериментальной меди-цине (пер. с англ.). М., Медгиз, 1962.
132. Рохлина М. Л. Бюллетень экспериментальной биологии и меди-цины, 1937, 3, 4, 392.
133. Руцай С. В. Труды Института нормальной и патологической фи-зиологии АМН СССР. М., 1962, 6, 116.
134. Савченко О. П. Успехи современной биологии, 1963, 56, 2(5), 145.
135. Самойлов Н. М. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции эндокринологов, 1962, 349.
136. Саралидзе Г. Н. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции эндокринологов, 1962, 352.
137. Сатерленд Е. В кн.: Диабет (пер. с англ.). М., «Медицина», 1964, 156.
138. Сахацкая Т. С. Тезисы докладов научной конференции, посвя-щенной 40-летию Великой Октябрьской социалистической рево-люции. М., 1957, 70.
139. Светозаров Е., Штрайх Г. Успехи современной биологии, 1941, 14, 1, 1.
140. Свечников Н. В. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, 5, 1, 103.
141. Серебровская Ю. А. Проблемы эндокринологии и гормонотера-пии, 1959, 5, 1, 108.

142. Синицина Т. А. В кн.: Атеросклероз и коронарная недостаточность. М., 1956, 24.
143. Сиперстейн М. В кн.: Диабет (пер. с англ.). М., «Медицина», 1964, 90.
144. Скакун Н. П. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1958, 4, 3, 28.
145. Skebelskaya Ю. Б. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1963, 8, 6, 111.
146. Скулачев В. П. Соотношение дыхания и фосфорилирования в дыхательной цепи. М., Изд. АН СССР, 1962.
147. Смирнов Н. П. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1961, 5, 11.
148. Соркс Т. Л. Журнал ВХО им. Д. И. Менделеева, 1964, 9, 4, 381.
149. Стенбари Д. В кн.: Щитовидная железа (пер. с англ.). Л., 1963, 9.
150. Стэди У. В кн.: Диабет (пер. с англ.). М., «Медицина», 144.
151. Суриков М. П. Труды Московского общества испытателей природы, 1962, 6, 92.
152. Сяо Ли. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1962, 8, 6, 17.
153. Тараканов Е. И. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции эндокринологов, 1962, 380.
154. Татарский В. В., Цинзерлинг В. Д. Архив патологии, 1950, 12, 1, 44.
155. Тендлер Д. С. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1961, 7, 4, 113.
156. Томизава Г. В. В кн.: Диабет (пер. с англ.). М., «Медицина», 1964, 235.
157. Томкинс Г. М. и др. В кн.: Биосинтез липидов. М., Изд. АН СССР, 1962, 366, 91.
158. Трегубов С. М. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, 5, 5, 8.
159. Тределенбург П. Гормоны (пер. с нем.). М., Биомедгиз, 1936, 2.
160. Тимофеева А. М., Хруцкая Л. Д. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1958, 6, 1, 112.
161. Титова Г. В. Биохимия, 1966, 31, 6, 1107.
162. Туракулов Я. Х. Обмен йода и тиреоидные гормоны. Ташкент, 1959.
163. Туракулов Я. Х. Биохимия гормонов щитовидной железы. Ташкент, 1963.
164. Уразаев Н. М. Сборник научных работ Казанского мединститута. Казань, 1957, 1, 65.
165. Утевский А. М. Современные вопросы эндокринологии, 1960, 5.
166. Утевский А. М., Буру А. М. Журнал ВХО им. Д. И. Менделеева, 1964, 9, 4, 374.
167. Фокин А. С. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции эндокринологов, 1962, 402.
168. Хакимова А. М. Сборник научных работ Казанского мединститута. Казань, 1957, 1, 71.
169. Харват И., Голчек В. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1957, 3, 2, 17.
170. Хоффер А. В. В кн.: Биохимия психозов. М., ИЛ, 1963, 112.

171. Хруцкая Л. Д., Тимофеева А. М. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1957, 3, 6, 53.
172. Цанев А. Н. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1962, 8, 5, 26.
173. Цондек Б. Гормоны яичника и передней доли гипофиза (пер. с нем.). М., Биомедгиз, 1938.
174. Шамшурин А. А. Журнал ВХО им. Д. И. Менделеева, 1963, 8, 6, 620.
175. Шапошникова Н. Ф. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1960, 6, 3, 91.
176. Шаркевич И. Н. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1956, 2, 3, 69.
177. Шейкиан М. Б. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1961, 7, 1, 91.
178. Шерешевский Н. А. Клиническая эндокринология. М., Медгиз, 1957.
179. Шрейберг Г. А. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1962, 8, 3, 24.
180. Штамлер С. М. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. М., 1940, 10, 6.
181. Штрауб Ф. Б. Биохимия. Будапешт, 1965.
182. Эйдельман М. М. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1958, 4, 1, 29.
183. Эскин И. А. Успехи современной биологии, 1958, 46(4), 62.
184. Эскин И. А. В кн.: Современные вопросы эндокринологии. М., 1960, 1, 169.
185. Юдаев Н. А. В кн.: Применение стероидных гормонов в клинике внутренних болезней. М., Медгиз, 1962, 5.
186. Юдаев Н. А. В кн.: Химические основы процессов жизнедеятельности. М., Медгиз, 1962, 234.
187. Юдаев Н. А. Проблемы эндокринологии, 1967, 13, 1, 112.
188. Юсфина Э. З. Труды V Всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов, 1951, 689.
189. Яремко Е. Е. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1960, 6, 3, 15.
190. Abe T. J. Biol. Chem. 1964, 239, 414.
191. Ackerman N. B., Smith R. W. Metabolism. 1961, 10, 27.
192. Aikawa J. K. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1960, 104, 594.
193. Albano S. B., Insinna F. Boll. ital. biol. Sperim. 1960, 36, 82.
194. Albright E., Reifenshtein C. In: «The parathyroid gland and metabolic bone disease, selected studies. Baltimore. 1948.
195. Angeletti P. U. et al. Ann. inst. super. sanita. 1966, 2, 42.
196. Antoniades H. N. et al. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1958, 97, 11.
197. Armin J., Grant R. T. J. Physiol. 1960, 153, 131.
198. Aschmore J. et al. J. Biol. Chem. 1956, 218, 177.
199. Assenmacher I. Acta neurovegetat. 1963, 25, 339.
200. Axelrod J., Werthessen N. T. Endocrinology. 1961, 68, 180.
201. Bacharach D. et al. Nature. 1962, 194, 583.
202. Bacila M., Barron G. Endocrinology. 1954, 54, 591.
203. Balestreri R. et al. Arch. «E. Maragliano» pathol. clin. 1963, 19, 2.
204. Balis M. E. et al. J. Biol. Chem. 1958, 233, 1152.
205. Bally D. R., Cahill G. F. J. Biol. Chem. 1960, 235, 333.
206. Banting F. G., Best C. H. J. Lab Clin. Med. 1922, 7, 251.
207. Bargoni N. et al. Boll. Soc. ital. biol. sperim. 1962, 38, 902.

208. Barker K. L., Warren J. C. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1966, 56, 1298.
209. Barnet R., Boll J. *Amer. J. Clin. Nutr.* 1960, 8, 666.
210. Bates R. W., Warren L. *Endocrinology.* 1963, 73, 1.
211. Bedrak E., Samoiloff V. *J. Endocrinol.* 1966, 36, 63.
212. Beer C. T., Gallagher T. F. *J. Biol. Chem.* 1955, 214, 335.
213. Behrens O. K., Bromer W. W. *Vitamins a. Hormones.* 1958, 16, 263.
214. Berde B. A., Gerletti A. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta.* 1956, 14, 129.
215. Berson S. A. et al. *J. Clin. Invest.* 1956, 35, 170.
216. Bertler A. *Acta Physiol. Scand.* 1961, 51, 97.
217. Berthely J. et al. *J. Physiol.* 1967, 59, 214.
218. Blaschko H. *Pharmacol. Rev.* 1954, 6, 23.
219. Boris A., Gordon E. S. *Amer. J. Physiol.* 1960, 198, 1284.
220. Bornstein I. et al. *Nature.* 1951, 168, 903.
221. Bowness J. M. *Science.* 1966, 152, 1370.
222. Bogdanove E. M. *Endocrinology.* 1957, 60, 689.
223. Brodisch A. *Endocrinology.* 1964, 74, 28.
224. Brown J. *Acta Endocrinol.* 1960, 21, 155.
225. Brown-Grant K. *J. Physiol.* 1962, 161, 897.
226. Bronk J. K., Bronk M. S. *J. Biol. Chem.* 1962, 237, 897.
227. Bruice T. C. et al. *J. Biol. Chem.* 1954, 210, 1.
228. Brücke F. et al. *Biochem. Z.* 1956, 328, 56.
229. Bullough W. S. *Vitamins a. Hormones.* 1955, 13, 261.
230. Burris M. J. et al. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 1953, 84, 181.
231. Butler L. S., Morgan A. F. *Endocrinology.* 1955, 56, 332.
232. Campbell H. J. et al. *J. Physiol.* 1964, 170, 474.
233. Carlsson A. et al. *Acta Physiol. Scand.* 1963, 59, 38.
234. Carter A. C. et al. *J. Clin. Endocrinol.* 1947, 7, 753.
235. Casirola C., Suardi L. *Arch. sci. Med.* 1959, 108, 367.
236. Caspi E. et al. *J. Biol. Chem.* 1962, 237, 2085.
237. Cerrini L., Gulliani G. *Boll. Soc. ital. Biol. sperim.* 1960, 36, 14.
238. Charbon G. A., Hoekstra N. *Arch. intern. pharmacol.* 1963, 141, 1.
239. Chernick S. S. et al. *J. Biol. Chem.* 1950, 186, 527.
240. Christensen H. N. et al. *J. Biol. Chem.* 1952, 198, 1.
241. Claesson L. et al. *Acta physiol. Scand.* 1948, 16, 183.
242. Clark J. J. *J. Biol. Chem.* 1953, 200, 69.
243. Clever U. In: «Functionelle und morphologische Organization der Zelle». Berlin. 1963, 30.
244. Copp D. N., Cameron E. C. *Science.* 1961, 134, 2038.
245. Cori C. F., Cori G. T. *J. Biol. Chem.* 1928, 79, 309.
246. Crabbe J., Nichols G. *Amer. J. Physiol.* 1960, 199, 871.
247. Creek R. O. *Endocrinology.* 1965, 76, 1124.
248. Csen G., Marosvari S. *Vitamin, Hormon und Fermentorsch.* 1960, 10, 3.
249. Cudminsson T. V. et al. *Proc. Roy. Soc.* 1966, 166, 460.
250. Cunningham H. M. et al. *J. Animal. Sci.* 1963, 22, 632.
251. Daughaday W. H., Reeder C. J. *Lab. Clin. Med.* 1966, 68, 357.
252. David S., Thiebolt L. *Ann. Endocrinol.* 1960, 21, 526.
253. Davis R., Enders A. C. In: «The Parathyroid». Springfield. 1961.
254. Dayton S., Dayton J. *Amer. J. Physiol.* 1960, 199, 71.
255. Decallone J. R. et al. *Experientia.* 1967, 23, 365.
256. Deis R. P. *Compt. rend. Soc. Biol.* 1960, 154, 830.
257. Deuben R. R., Meites J. *Endocrinology.* 1964, 74, 408.

258. Devlin T. M. J. Biol. Chem. 1959, 234, 959.
259. Diczfalusy E. Acta Endocrinol. 1954, 15, 317.
260. Dirshel W., Projahn G. Vitamin, Hormon and Fermentforsch. 1962, 12, 4.
261. Dixon G. H., Wardlaw A. C. Nature. 1960, 188, 721.
262. Dixon T. F., Perkins H. R. In: «The biochemistry and physiology of bone». New York. 1956.
263. Dombrady G. et al. Acta physiol. acad. sci. Hung. 1960, 17, 301.
264. Dorfman R. I. Compar. Biochem. a. Physiol. 1962, 4, 319.
265. Drews J., Bondy P. K. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1966, 122, 847.
266. Driesche R., Hans-Berteau M. I. Acta intern. pharmacodyn. 1962, 137.
267. Dumont J. E. Bull. Soc. Chim. Biol. 1966, 48, 419.
268. Durbach J., Stoliaroff M. Ann. Endocrinol. 1960, 21, 235.
269. Earl D. C. N., Korner A. Arch. Biochem. a. Biophys. 1966, 115, 445.
270. Eayrs J. T. Brit. Med. Bull. 1960, 16, 122.
271. Eckstein B., Landsberg R. Acta Endocrinol. 1963, 42, 480.
272. Elmers M., Critchlow V. Anat. Record. 1961, 139, 225.
273. Engel L. L. In: Mechanism of action of steroid hormones. 1961, 1, 1.
274. Engel M., Catchpole B. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1959, 84, 336.
275. Fanestil D. D. et al. Biochem. Biophys. acta. 1967, 135, 74.
276. Farese R. Endocrinology. 1966, 78, 929.
277. Farrel G. Circulat. Res. 1960, 21, 1009.
278. Farthing C. P., Gerwing J. J. Endocrinol. 1960, 21, 83.
279. Feher I. et al. Exptl. Med. a. Surg. 1958, 16, 277.
280. Feigelson M., Feigelson P. J. Biol. Chem. 1966, 241, 5819.
281. Feldman D. et al. Biochem. Biophys. acta. 1963, 78, 775.
282. Ferguson L. A., Wool I. G. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1962, 110, 529.
283. Fimognari G. M. et al. Biochem. Biophys. acta. 1967, 135, 89.
284. Fishman I. et al. Arch. Biochem. Biophys. 1960, 90, 318.
285. Fitzgerald P. J. Lab. Invest. 1959, 8, 319.
286. Fletcher K., Myant N. B. Endocrinology. 1962, 71, 870.
287. Flock E. V. et al. Biochem. Pharmacol. 1962, 11, 627.
288. Florini J. R., Breuer C. B. Biochemistry. 1966, 5, 1870.
289. Foa P. P. et al. Rec. Progr. Hormone Res. 1957, 13, 473.
290. Fong C. T. O., Silver L. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1960, 46, 1276.
291. Fortier A. et al. Rev. Canad. Biol. 1959, 18, 110.
292. Fortier C. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1959, 100, 13.
293. Foster G. V. Nature. 1966, 211, 1319.
294. Földes I. et al. Acta Endocrinol. 1963, 43, 280.
295. Friedman S. M. et al. Amer. J. Physiol. 1962, 203, 709.
296. Gandaarias J. M. de, Bellido L. Rev. iber. endocrinol. 1966, 13, 315.
297. Gastaldi A. R. Neurol. vegetat. 1956, 11, 23.
298. Geel S. E., Timiras P. S. Brain Res. 1967, 4, 135.
299. Gerschberg H. Endocrinology. 1957, 61, 2.
300. Geschwind J. J. et al. J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 620.
301. Girard J. M., West M. Dtsch. med. Wochenschr. 1962, 87, 1748.
302. Glock G. E., McLean P. Biochem. Biophys. acta. 1955, 16, 446.
303. Goldzieher I. W., Roberts S. J. Clin. Endocrinol. 1952, 12, 143.
304. Goodman L. S., Gilman N. «The pharmacological basis of the therapeutics». New York. 1956.
305. Gorski J., Mueller G. C. Arch. Biochem. Biophys. 1963, 102, 21.

306. Goslar H. G. et al. *Acta Histochem.* 1966, 25, 198.
307. Gothie S. *Semaine hopitaux. Pathol. et biol.* 1961, 9, 655.
308. Graymore C. N. et al. *Nature.* 1960, 186, 392.
309. Green J. D., Norin F. *Amer. J. Physiol.* 1953, 177, 175.
310. Greer M. A., Erwin H. Z. *Endocrinology.* 1956, 58, 665.
311. Greif R. L. *Endocrinology.* 1962, 70, 511.
312. Gross J., Pitt-Rivers R. *Lancet.* 1952, 161, 592.
313. Grosso L. L., Ungar F. *Steroids.* 1964, 3, 67.
314. Guillemin R. *Schweiz. med. Wochenschr.* 1960, 90, 1328.
315. Günther T., Dulce H. J. *Arch. exp. pathol. u. pharmacol.* 1960, 239, 283.
316. Haft D., Muller L. *Biochem. Biophys. acta.* 1956, 19, 386.
317. Hall I. C. et al. *J. Biol. Chem.* 1960, 235, 1536.
318. Hall. P. F., Eikness K. B. *Biochem. Biophys. Acta.* 1963, 71, 438.
319. Halkerstone I. D. K. et al. *Endocrinology.* 1964, 4, 649.
320. Hamburg M., Elexner L. *J. Neurochem.* 1957, 1, 279.
321. Handler J. S., Orloff J. *Amer. J. Physiol.* 1963, 205, 298.
322. Hanna S., McIntyre J. *Lancet.* 1960, 7146, 348.
323. Harris G. W., Jacobsohn D. *Proc. Roy. Soc. Biol.* 1952, 139, 263.
324. Haynes R. C., Berthet L. *J. Biol. Chem.* 1958, 233, 1220.
325. Heard R. D. H. et al. *Recent Progress. Hormone Res.* 1954, 9, 383.
326. Hechter O. In: 1-st internat. Congr. endocrinol. 1960, 167.
327. Heidenrieck O. et al. *Arch. Exptl. pathol. u. pharmacol.* 1963, 245, 32.
328. Herman M. S., Ramey E. R. *Endocrinology.* 1960, 67, 650.
329. Hess M. et al. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 1961, 106, 420.
330. Hettinger T. *Internat. Ztschr. für Angew. Physiol.* 1960, 18, 213.
331. Hilf R. et al. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1962, 8, 191.
332. Hillarp N. A., Hökfelt B. *Endocrinology.* 1954, 55, 255.
333. Hinsey J. C., Merkee J. E. *Amer. J. Physiol.* 1963, 106, 48.
334. Hiroschige T., Ito S. *Japan J. Physiol.* 1960, 10, 659.
335. Hoffer A. *Amer. J. Psychiatry.* 1958, 114, 752.
336. Holtz P., Wastermann E. *Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol.* 1957, 231, 311.
337. Hosoya N., Hagerman D. *Biochem. J.* 1960, 76, 297.
338. Hubacki J., Sochanski R. *Polskie arch. med. wewnetz.* 1966, 36, 809.
339. Igaraschi M., McCann S. N. *Endocrinology.* 1964, 74, 446.
340. Ilyin V. S., Titova G. V. *Nature.* 1966, 211, 644.
341. Ingle D. J. et al. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 1950, 75, 801.
342. Iwamoto T. et al. *J. Biochem.* 1963, 53, 408.
343. Jacono G. et al. *Folia endocrinol.* 1957, 5, 601.
344. Jarett L. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 1963, 114, 550.
345. Jensen E. V., Jacobson H. J. *Rec. Progr. Hormone Res.* 1963, 18, 387.
346. Jensen J. M., Cleark D. E. *J. Lab. Clin. Med.* 1951, 38, 663.
347. Kanematsu S., Sawyer C. H. *Amer. J. Physiol.* 1963, 205, 1073.
348. Kanno J. *Folia Pharmacol. Japan.* 1960, 56, 1172.
349. Kaplan N. O., Lipmann F. *J. Biol. Chem.* 1948, 174, 37.
350. Kaplan S. A., Shimizu C. S. *Amer. J. Dis. Children.* 1963, 105, 576.
351. Karlson P. *Perspect. Biol. Med.* 1963, 6, 203.
352. Kendall I. W. et al. *Endocrinology.* 1964, 74, 279.
353. Kenney F. T. et al. *J. Cell. a. Compar. Physiol.* 1965, 66, 125.
354. Kidson C. *Nature.* 1967, 213, 779.
355. King R. J. B. *Biochem. J.* 1961, 79, 355.

356. Kitay J. *Endocrinology*. 1963, 73, 253.
357. Klachko D. M. J. *Theoret. Biol.* 1966, 12, 266.
358. Knox W. F., Auerbach V. H. J. *Biol. Chem.* 1955, 214, 307.
359. Kochakian C. D. In: «Biology of prostate and relation tissues». Bethesda. 1963, 263.
360. Kollros J. J. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 1942, 49, 204.
361. Kopin I. J., Gordon E. K. *Nature*. 1963, 199, 1289.
362. Koritz S. B., Dorfman R. I. *Endocrinology*. 1956, 58, 748.
363. Kostyo J. L. *Biochem. Biophys. acta*. 1966, 129, 294.
364. Kögl F., Deenen L. L. *Acta Endocrinol.* 1961, 36, 9.
365. Krah M. E. *Perspect. Biol. a. Med.* 1957, 1, 69.
366. Kriegel W., Dierscherl W. *Acta endocrinol.* 1964, 46, 47.
367. Krisko J., Walker J. B. *Acta endocrinol.* 1966, 53, 655.
368. Kröger H., Greuer B. *Nature*. 1966, 210, 200.
369. Kukovetz W. R. et al. *J. Pharmacol. a. Exptl. Therap.* 1959, 127, 122.
370. Kulick G. et. al. *Acta Biol. a. Med. German.* 1963, 10, 191.
371. Kume T. *Folia Endocrinol. Japan.* 1959, 35, 345.
372. Kuraki K., Baba N. *Compt. rend. Soc. Biol.* 1959, 153, 1638.
373. Labhart A. A., Spengler M. *Helv. Med. Acta*. 1953, 20, 352.
374. Lahtiharju A. *Growth*. 1966, 30, 449.
375. Lamejer L. D. F. et al. *Nature*. 1955, 175, 685.
376. Lardy H., Feldot A. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1951, 54, 636.
377. Laron Z. et al. *Endocrinology*. 1957, 61, 483.
378. Lehninger A. L. *Harvey Lectures*. 1955, 49, 176.
379. Lein A. *Endocrinology*. 1958, 63, 237.
380. Lerner A. B., Lee T. H. *Vitamins a. Hormones*. 1962, 20, 337.
381. Lever I. D. *Endocrinology*. 1955, 57, 621.
382. Leybold K., Staudinger H. *Biochem. Biophys. acta*. 1962, 96, 626.
383. Li C. H. *Ann. Rev. Biochem.* 1947, 89.
384. Libert O. *Biol. Med.* 1962, 51, 260.
385. Litwack G. *Life Sci.* 1962, 10, 509.
386. Loecker W. de, Wewer F. de. *Arch. intern. pharmacodyn.* 1967, 165, 127.
387. Long C. N. H., Fry E. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 1945, 67, 7.
388. Loraine J. A. *The Clinical application of the hormone assay*. London. 1958.
389. Loring J., Spencer J. *Endocrinology*. 1961, 68, 501.
390. Luetcher J. A., Axelrad B. J. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 1954, 87, 650.
391. Lukas I., Sekeris C. E. *Angew. Chem.* 1966, 78, 748.
392. Lundholm L., Mohme-Lundholm E. *Acta physiol. Scand.* 1962, 56, 130.
393. Lutz W., Iselstroger H. *Münch. med. Wochenschr.* 1960, 102, 1963.
394. Luzzato L. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1960, 26, 402.
395. Maley G. F., Lardy H. A. J. *Biol. Chem.* 1955, 215, 377.
396. Manchester K. L. *Biochem. Biophys. acta*. 1963, 70, 209.
397. Manchester K. L., Young G. T. *Vitamins a. Hormones*. 1961, 19, 95.
398. Manery J. F., O'Niell K. E. *Canad. J. Biochem. a. Physiol.* 1960, 38, 128.
399. Marks P. A., Banks J. *Proc. Nat. Acad. Sci. Usa.* 1960, 46, 447.
400. Martius C., Hess B. *Biochem. Z.* 1951, 326, 191.
401. Mason J. W. et al. *Endocrinology*. 1957, 60, 741.
402. Mason E. C., Gullekson M. J. *Amer. Chem. Assoc.* 1959, 81, 1517.

403. M
19
404. M
405. M
406. M
10
407. M
408. M
409. M
410. M
19
411. M
412. M
123
413. M
414. M
415. M
Car
416. M
417. M
418. Nac
38.
419. Nel
614.
420. Nic
421. Nig
422. Not
423. Oliv
424. Ota
425. Paes
426. Pan
427. Papk
428. Park
429. Paul
430. Pech
431. Pete
432. Pete
433. Petro
434. Phoc
435. Pinc
436. Pitt-
437. Popo
438. Porte
439. Potte
440. Pullr
441. Quill
442. Rabe
Endo
443. Race
444. Raisz
445. Ramu
446. Rand
447. Rasm
1278.

403. Mathews M. B., Hinds L. C. de Biochem. Biophys. acta. 1963, 74, 198.
404. Mayer S. E. Biochem. Pharmacol. 1963, 12, 193.
405. Mazzuoli G. E. et al. Folia Endocrinol. 1966, 19, 7.
406. McCann S. M., Teleisnik S. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1960, 104, 43.
407. McCorquodall D. J., Mueller G. C. J. Biol. Chem. 1958, 232, 31.
408. McKensie J. M. et al. Life Sci. 1966, 5, 1957.
409. McKerns K. W. Biochem. Biophys. acta. 1963, 71, 710.
410. McLean F. C. In: «The biochemistry and pathology of bone». 1956, 22.
411. Meyer A. Biochem. Biophys. acta. 1955, 17, 444.
412. Milhaud G., Moukhtar M. S. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1966, 123, 207.
413. Mirsky J. A. Endocrinology. 1963, 73, 613.
414. Mosebach K. O., Engels T. Ztschr. Physiol. Chem. 1966, 345, 111.
415. Mueller G. C. In: «Biological Activities of Steroids in Relation to Cancer». 1960, 129.
416. Mueller G. C. et al. Recent Progress. Hormone Res. 1958, 14, 95.
417. Muller A. F. et al. Helv. med. Acta. 1962, 29, 535.
418. Nadler N. J., Leblond C. P. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1960, 105, 38.
419. Nelson M. M., Evans H. M. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1956, 91, 614.
420. Nicolini E., Faichi F. Arch. med. intern. 1962, 14, 133.
421. Nigeon-Dureil M. et al. J. Physiol. 1954, 46, 482.
422. Noteboom W., Gorsky J. Federat. Proc. 1963, 22, 329.
423. Olivo O. et al. Endocrinology. 1957, 10, 169.
424. Ota K. et al. Nature. 1962, 195, 77.
425. Paesi F. J., Rees. G. P. Acta endocrinol. 1960, 65, 235.
426. Pantic V., Ekholm P. Nature. 1963, 198, 903.
427. Papkof H. Biochem. Biophys. acta. 1963, 78, 384.
428. Park C. B. In: Proc. 3-rd Congress Int. Fed. Diabetes. 1958, 178.
429. Paul J., Pearson F. S. J. Endocrinol. 1960, 21, 287.
430. Pechet M. M., Hesse R. H. J. Amer. Chem. Assoc. 1960, 82, 5251.
431. Peters I. B. Body water. London. 1935.
432. Peterson R. F. Recent progress Hormone Res. 1959, 15, 231.
433. Petrovic V. M. et al. J. Physiol. 1966, 58, 590.
434. Phocas E. et al. Presse Med. 1963, 71, 117.
435. Pincus G. In: «Hormones». 1955, 3, 69.
436. Pitt-Rivers R., Thiebault O. J. Clin. Endocrinol. 1955, 15, 616.
437. Popovic D. A. Med. Pregl. 1965, 18, 565.
438. Porter R. W. Amer. J. Physiol. 1953, 172, 515.
439. Potter L. T., Axelrod J. J. Pharmacol. a. Exptl. Ther. 1963, 142, 29.
440. Pullman T. N., et al. Endocrinology. 1960, 67, 570.
441. Quilligan F. J., Rothchild J. J. Clin. Endocrinol. 1957, 17, 395.
442. Raben M. S., Hollenberg C. H. In: CIBA Foundation Colloquia of Endocrinology. 1959, 13, 89.
443. Race G. I., Wu H. M. Endocrinology. 1961, 63, 156.
444. Raisz L. G., Niemann J. Nature. 1967, 214, 486.
445. Ramuz M., Mandel P. Compt. rend. Acad. Sci. 1963, 256, 4523.
446. Randle P. A., Smith G. H. Biochem. J. 1958, 70, 490.
447. Rasmussen H., Schwartz J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1960, 46, 1278.

448. Ravson R. W. et al. In: Hormones. 1961, 4, 433.
449. Raynaud J. Ann. Endocrinol. 1958, 19, 1174.
450. Redding T. W. et al. Endocrinology. 1966, 79, 229.
451. Rees G. P. Acta Endocrinol. 1961, 36, 485.
452. Reichlin S. Endocrinology. 1957, 60, 567.
453. Renold A. et al. J. Biol. Chem. 1955, 213, 1135.
454. Reshef L., Shapiro B. Metabolism. 1960, 9, 551.
455. Roberts S., Szego C. Endocrinology. 1946, 39, 183.
456. Roche J., Michel M. Biochem. Biophys. acta. 1961, 47, 398.
457. Rosen F. Cancer Res. 1963, 23, 1447.
458. Rothballer A. B. EEG a. Clin. Neurophysiol. 1956, 8, 603.
459. Rothchild J. Endocrinology. 1962, 70, 303.
460. Rubinstein D. et al. Amer. J. Physiol. 1964, 206, 149.
461. Rudzik A. D., Riedel B. E. Canad. J. Biochem. a. Biophys. 1960, 38, 1003.
462. Russ E. M., Baymunt J. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1956, 92, 3, 465.
463. Ryan K. Y., Engel L. L. Endocrinology. 1953, 52, 287.
464. Sakuma K., Terayama H. J. Biochem. 1967, 61, 504.
465. Sallis J. D., Luca H. F. de J. Biol. Chem. 1966, 241, 1122.
466. Salter J. Amer. J. Clin. Nutr. 1960, 8, 535.
467. Sandler R., Hall P. F. Endocrinology. 1966, 79, 647.
468. Savard K. et al. Endocrinology. 1963, 73, 554.
469. Sawyer C. H. In: Physiological triggers. Washington. 1957.
470. Sayers M. et al. Endocrinology. 1949, 42, 379.
471. Schapiro S., Percin C. J. Endocrinology. 1966, 79, 1075.
472. Schiller S. J. Chronic Des. 1963, 16, 291.
473. Schimassek H., Mitzkat H. J. Biochem. Z. 1963, 337, 510.
474. Schmid W. et al. Biochem. Biophys. acta. 1967, 337, 510.
475. Schreiber V., Rybak M. Physiol. bohemosl. 1960, 9, 303.
476. Schuler W. P., Dessaulles P. Experientia. 1954, 10, 142.
477. Schwartz I. L. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1960, 46, 1288.
478. Segaloff A., Gabbard R. Endocrinology. 1962, 71, 949.
479. Sells B. H., Takahashi T. Biochem. Biophys. acta. 1967, 134, 69.
480. Selye H. Text-book of endocrinology. Montreal. 1949.
481. Selye H., Bois P. Endocrinology. 1955, 58, 6.
482. Sharp G. W. G., Leaf A. Physiol. Rev. 1966, 46, 593.
483. Shibusawa K. Acta Endocrinol. 1960, 51, 89.
484. Shoemaker W. C. et al. Amer. J. Physiol. 1962, 203, 919.
485. Shull K. H., Bautista E. Endocrinology. 1962, 70, 842.
486. Singh V. N., Chaikoff L. L. Biochem. Biophys. acta. 1967, 142, 174.
487. Slaumwhire W. R., Sandberg A. A. J. Clin. Invest. 1955, 38, 384.
488. Slusher M. A., S. Roberts. Endocrinology. 1954, 55, 245.
489. Soskin S., Levine R. Carbonhydrate metabolism. Chicago. 1952.
490. Sourkes T. L. J. Clin. Nutr. 1963, 12, 321.
491. Stamler I. et al. Circulation Res. 1954, 10, 237.
492. Staub A. et al. Science. 1953, 117, 628.
493. Stefano H. S. et al. Endocrinology. 1959, 64, 448.
494. Steiner D. F., Rauda V. J. Biol. Chem. 1961, 236, 299.
495. Steinetz B. G., Manning J. P. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1967, 124, 180.
496. Stimmel B. J. Clin. Endocrinol. 1947, 7, 364.
497. Stirewalt W. S., Wool I. G. Science. 1966, 154, 284.
498. Stoppani A. O. M. et al. Biochem. Biophys. acta. 1962, 58, 622.
499. Strittmatter C. F. J. Cell. a. Compar. Physiol. 1962, 60, 23.

500. S
501. S
502. T
503. T
504. T
505. T
506. T
507. T
508. T
509. T
510. U
511. U
512. U
513. U
514. V
515. V
516. V
517. V
518. V
519. V
520. V
521. V
522. W
523. W
524. W
525. W
526. W
527. W
18
528. W
Lo
529. W
530. W
lo
531. W
532. W
533. W
534. W
19
535. W
536. W
537. W
538. W
539. W
540. W
91
541. W
542. W
543. W
544. W
545. Y
546. Z
547. Z

500. Stura L. *Minerva Med.* 1960, 51, 3035.
501. Sutherland E. W., Rall T. W. *J. Amer. Chem. Soc.* 1957, 79, 3608.
502. Tabachnik M., Giorgio N. A. *Nature.* 1966, 212, 1610.
503. Talalay P. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1958, 44, 862.
504. Talwalker P. K. et al. *Amer. J. Physiol.* 1963, 205, 213.
505. Talwar G. P., Segal S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1963, 50, 226.
506. Tessari L. *Endocrinology.* 1960, 66, 890.
507. Teleisnik S., McCann S. M. *Amer. J. Physiol.* 1960, 199, 847.
508. Thiebolt L., Duchene-Marullar P. *Ann. Endocrinol.* 1960, 21, 418.
509. Thompson J. S. et al. *Radiat. Res.* 1966, 29, 537.
510. Tyberghein J. M., Williams R. H. *Metabolism.* 1958, 7, 635.
511. Uete T. *Biochim. Biophys. acta.* 1966, 121, 395.
512. Ungar G., Kadis S. *Nature.* 1959, 183, 49.
513. Utzumi K. et al. *J. Biol. Chem.* 1966, 241, 1128.
514. Vaes G. M., Nichols G. Jr. *Endocrinology.* 1962, 70, 546.
515. Vander A. J., Vilde W. S. J. *Theoret. Biol.* 1961, 1, 236.
516. Verney E. B. *Proc. Roy. Soc. Biol.* 1947, 135, 25.
517. Verzar F., *Lehrbuch der Inneren Sekretion.* Lienstal. 1948.
518. Villee C. A., *Perspect. Biol. a. Med.* 1959, 290, 2.
519. Vogt I. H. *Acta Endocrinol.* 1960, 35, 277.
520. Volfin P. et al. *Nature.* 1961, 192, 166.
521. Vuylsteke C. A., Duve C. A. de. *J. Physiol.* 1955, 47, 308.
522. Wagle S. R. *Arch. Biochem. Biophys.* 1963, 102, 373.
523. Wadstrom L. B. *Nature.* 1957, 179, 259.
524. Walbord E. E., Ward D. N. *Biochem. Biophys. acta.* 1963, 78, 304.
525. Walters F. A. et al. *J. Pharmacol. a. Exptl. Therap.* 1955, 323, 115.
526. Wase A. W. et al. *Endocrinology.* 1966, 79, 687.
527. Wegmann F., Zeuthard F. *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta.* 1960, 18, 3.
528. Weiss L. In: *Cell Mechanism in Hormone production and action.* London. 1961, 24.
529. Wellby M. L., Good B. F. *J. Clin. Endocrinol.* 1960, 20, 10.
530. Wettstein A. et al. In: *CIBA Foundation Colloquia of Endocrinology.* 1955, 8, 170.
531. White W. F., Gress A. M. *J. Amer. Chem. Soc.* 1959, 76, 4193.
532. Widnell C. C., Tata J. R. *Biochem. Biophys. acta.* 1963, 72, 506.
533. Willbrandt W., Lengyel L. *Biochem. Z.* 1933, 276, 11.
534. Wilhelmi A. E. In: *CIBA Foundation Colloquia of Endocrinology.* 1953, 6, 70.
535. Williams R. H. et al. *Ann. N. Y. Acad. Sci. USA.* 1959, 74, 513.
536. Williams W. R., Hill R. J. *Lipid. Res.* 1960, 1, 236.
537. Williams-Ashmann H. G. In: *On Cancer and Hormones.* 1963, 325.
538. Willmer E. N. *Biol. Rev.* 1961, 36, 368.
539. Winegrad A. J. *Vitamins and Hormones.* 1962, 20, 275.
540. Woods K. R., Armstrong W. D. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 1956, 91, 255.
541. Wool I. G., Munro A. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1963, 50, 918.
542. Wool I. G., Cavicchi P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1966, 56, 991.
543. Wotiz H. H. et al. *Biochem. Biophys. acta.* 1963, 78, 466.
544. Wynn J. et al. *J. Biol. Chem.* 1962, 237, 1892.
545. Yamamoto K., Shimizu S. *Japan J. Physiol.* 1960, 10, 594.
546. Zierler K. L. *Amer. J. Physiol.* 1959, 197, 515.
547. Zondek B. *Lancet.* 1934, 2, 356.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Часть I. Стероидные гормоны	5
Глава 1. Кортикостероиды	5
Глава 2. Андрогены	21
Глава 3. Эстрогены	26
Глава 4. Прогестерон	33
Часть II. Гормоны, производные тирозина	36
Глава 1. Тиреоидные гормоны	36
Глава 2. Катехоламины	51
Часть III. Гормоны белковой природы	64
Глава 1. Инсулин	64
Глава 2. Глюкагон	75
Глава 3. Паратгормон	77
Глава 4. Гормоны аденогипофиза	81
Адренокортикотропный гормон (АКТГ)	82
Гонадотропные гормоны (ГТГ)	88
Тиреотропный гормон (ТТГ)	91
Соматотропный гормон (СТГ)	94
Глава 5. Меланоцитстимулирующий гормон (МСГ), интермедин	98
Глава 6. Гормоны нейрогипофиза	99
Часть IV. Саморегуляция обмена веществ в организме	104
Глава 1. Общие данные о механизме влияния гормонов на обмен веществ	104
Глава 2. Организм как кибернетическая система. Роль ретикулярной формации, гипоталамической области и эндокринной системы в саморегуляции обмена веществ в организме	109
Глава 3. Взаимосвязь действия гормонов	122
Литература	130

Михаил Петрович Суриков, Игорь Леонидович Голенда

Гормоны и регуляция обмена веществ

Издательство «Беларусь». Минск, Ленинский проспект, 79.

Редактор Г. Шершень. Художник П. Лысенко. Художественный редактор

В. Безмен. Технический редактор Г. Федорук. Корректор Л. Жукова.

Сдано в набор 16/XII 1969 г. Подп. к печати 25/V 1970 г. Тираж 2000 экз.

Формат 84×108¹/₃₂. Бумага-тип. № 2. Усл. печ. л. 7,56. Уч.-изд. л. 7,8. Зак. 627.

Цена 62 коп.

Типография издательства ЦК КП Белоруссии. Минск, Ленинский проспект, 79.

.	3
.	5
.	5
.	21
.	26
.	33
.	36
.	36
.	51
.	64
.	64
.	75
.	77
.	81
.	82
.	88
.	91
.	94
дин	98
.	99
.	104
а об-	104
.	104
тику-	
эндо-	
ств в	109
.	122
.	130

нда

т, 79.
 ный редактор
 Л. Жукова.
 Тираж 2000 экз.
 л. 7,8. Зак. 627.
 кий проспект, 79.

62 к.

